

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日

2001年2月15日 (15.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 01/10865 A1

(51) 国際特許分類: C07D 417/04, 417/14, A61K 31/4439, 31/5377, A61P 43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, 21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00

T2番20号808号 Osaka (JP). 見渡誠司 (MITWATASHI, Seiji) (JP/JP); 〒666-0261 兵庫県川辺郡猪名川町松尾台2丁目1番地6 (K-205) Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05198

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2000年8月3日 (03.08.2000)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/224651 1999年8月6日 (06.08.1999) JP添付公開書類:
— 国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大川滋紀 (OHKAWA, Shigenori) [JP/JP]; 〒569-1121 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号 Osaka (JP). 成尾憲一 (NARUO, Kenichi) [JP/JP]; 〒669-1535 兵庫県三田市南が丘1丁目1番2号 Hyogo (JP). 木村宏之 (KIMURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒590-0975 大阪府堺市大浜中町1

(54) Title: p38MAP KINASE INHIBITORS

(54) 発明の名称: p38MAPキナーゼ阻害剤

A1 (57) Abstract: 1,3-Thiazole compounds substituted by optionally substituted pyridyl at the 5-position have excellent effects of inhibiting p38MAP kinase and inhibiting TNF- α production.

(57) 要約:

WO 01/10865 A1
5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物
物は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 産生阻害作用を有する。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

明細書

p 38 MAP キナーゼ阻害剤

5 技術分野

本発明は、優れたp 38 MAP キナーゼ阻害剤および選択的ホスホジエステラーゼIV型 (PDE IV) 阻害剤等に関する。詳細には、p 38 MAP キナーゼ阻害作用、TNF- α 產生阻害作用、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用等に基づくサイトカイン媒介疾患予防治療作用を有する1, 3-チアゾール系化合物を含有する医薬に関する。

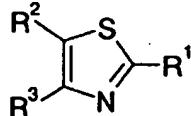
背景技術

TNF- α (腫瘍壞死因子- α) やIL-1 (インターロイキン-1) 等のサイトカイン類は、感染その他の細胞性ストレスに呼応して単球又はマクロファージ等の種々の細胞によって產生される生物学的物質である (Koj, A., Biophys. Acta, 1317, 84-94 (1996))。これらのサイトカイン類は、適量存在するときには免疫反応において重要な役割を担っているもの、過剰な產生は多くの炎症性疾患に関わっていると考えられている (Dinarello, C. A., Curr. Opin. Immunol., 3, 941-948 (1991))。MAP キナーゼのホモローグとしてクローニングされたp 38 MAP キナーゼはこれらのサイトカイン類の產生の制御と受容体にカップルしたシグナル伝達系に関与しており、p 38 MAP キナーゼの阻害は炎症性疾患の治療薬となる可能性がある (Stein, B., Anderson, D., Annual Report in Medicinal Chemistry, Bristol, J. A. (編集), Academic Press, 31巻, 289-298頁, 1996年)。

かかるp 38 MAP キナーゼの阻害作用を有するとして、イミダゾール誘導体が特表平7-50317号公報 (WO 93/14081) に、オキサゾール誘導体が特表平9-505055号公報 (WO 95/13067) にそれぞれ記載されている。

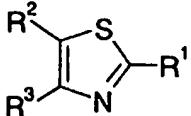
一方、チアゾール系化合物としては、以下の化合物等が知られている。

1) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサンA₂ (TXA₂) 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



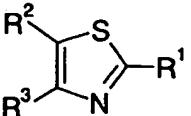
〔式中、R¹はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1又は2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有していてもよいアルキル基又は置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエテニルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を、R²は置換基として低級アルキルを有していてもよいピリジル基を、R³は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン又はメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩(特開昭60-58981号公報)。

2) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA₂合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



〔式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、R²はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R³は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩(特開昭61-10580号公報)。

3) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA₂合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



〔式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、R²は

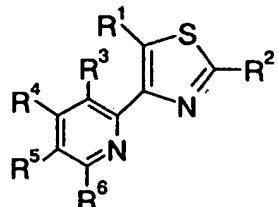
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

3

アルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R³は置換基を有していてもよいアリール基を示す。] で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩 (U S P 4, 6 12, 321)。

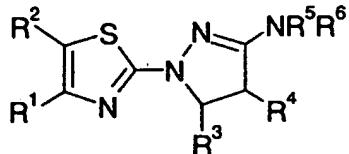
4) 胃酸分泌阻害作用を有するとして、式



5

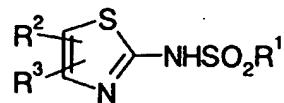
[式中、R¹は置換されていてもよいフェニル、R²はC₁₋₆アルキル又は(CH₂)_nA
r、nは0~2、A rは置換されていてもよいフェニル、R³は水素又はC₁₋₄アルキル、R⁴は水素、C₁₋₄アルキル等、R⁵は水素又はC₁₋₄アルキル、R⁶は水素、C₁₋₄アルキル等を示す。] で表される化合物又はその塩 (特表平7-503023号公報
10、WO 93/15071)。

5) 抗炎症剤、抗アレルギー剤である式



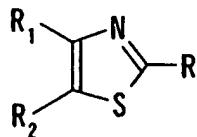
[式中、R¹はピリジル等、R²はフェニル等、R³及びR⁴は水素又はメチル、R⁵はメチル等、R⁶は水素、メチル等を示す。] で表される化合物又はその塩 (DE-A-36
15 01411)。

6) 抗炎症、解熱、鎮痛、抗アレルギー作用を有するとして、式



[式中、R¹はハロゲンで置換された低級アルキル、R²はピリジル等、R³はフェニル等を示す。] で表される化合物又はその塩 (特開平5-70446号公報)。

20 7) TNF- α の選択的産生阻害作用及び/又はIFN- γ の産生阻害作用を有する
として、式

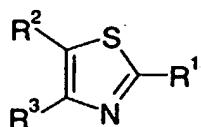


〔式中、Rは低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基等であり、R'は低級アルキル基等で置換されていてもよいシクロアルキル基であり、R''は置換基されていてもよいアリール基等を示す。〕で表されるチアゾール化合物又はその医薬上許容し
5 うる塩（特開平11-49762号公報）。

p 38 MAPキナーゼ阻害剤、TNF- α 産生阻害剤、PDE IV阻害剤として
、作用効果、安全性、代謝安定性等の点で満足の得られるものは見い出されていない
ため、サイトカイン媒介疾患等の予防治療に有効な医薬として優れた性質を有するp
10 38 MAPキナーゼ阻害剤、TNF- α 産生阻害剤、PDE IV阻害剤の開発が切
望されている。

発明の開示

本発明者らは、種々検討した結果、1, 3-チアゾール骨格の5位が、置換基を有
15 していくてもよいピリジル基で置換されていることに化学構造上の特異性を有する1,
3-チアゾール化合物（以下、化合物（I）と略記することもある）は、例えば、式
（I a）



〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していくてもよい炭化水素基、置換基を有していく
20 もよい複素環基、置換基を有していくてもよいアミノ基又はアシリル基、
R²は置換基を有していくてもよいピリジル基、及び
R³は置換基を有していくてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩〔以
下、化合物（I a）と略記することもある〕等を含み、その特異的な化学構造に基づいて予想外にも優れたp 38 MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 産生阻害作用、PDE
25 IV阻害作用等を有し、かつ安定性等の医薬品としての性質においても優れており、医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づ

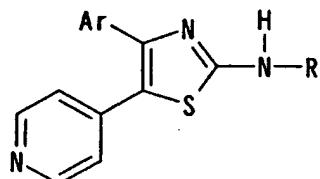
いて、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

(1) 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを含有することを特徴とするp 38 MA

5 Pキナーゼ阻害剤、

(2) 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩(ただし、式

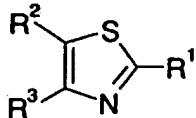


〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラッグを含有することを特徴とするTNF- α 産生阻害剤、

(3) 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよい芳香族基で4位が置換された1, 3-チアゾール化合物である第(1)項又は第(2)項記載の剤、

15 (4) 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアミノ基で2位が置換された1, 3-チアゾール化合物である第(1)項又は第(2)項記載の剤、

(5) 1, 3-チアゾール化合物が、式



20 〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、

R²は置換基を有していてもよいピリジル基、及び

R³は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩である第(1)項又は第(2)項記載の剤、

25 (6) サイトカイン媒介疾患予防治療剤である第(1)項又は第(2)項記載の剤、

(7) R'は (i) 水素原子、

(ii) C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基又はC₇₋₁₆アラルキル基
[これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、C₁₋₆アルコキシーカルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₇₋₁₆アラルキルチオ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、C₁₋₆アルキルーカルボニル、C₃₋₆シクロアルキルーカルボニル、C₁₋₆アルコキシーカルボニル、C₆₋₁₄アリールーカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルーカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシーカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシーカルボニル、5又は6員複素環ーカルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、C₆₋₁₄アリールーカルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ、C₆₋₁₄アリールーカルボニルアミノ、C₁₋₆アルコキシーカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ、C₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシーカルボニルオキシ、モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ、ジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ、C₆₋₁₄アリールーカルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₁₋₆アルキルーカルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸

素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を有していてもよい]、

5 (iii) 上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の複素環基、

(iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

10 (式中、 R^5 は①水素原子、②上記(iii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は③上記(iii)に示した複素環基を、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を、 R^7 は①上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は②上記(iii)に示した複素環基を示す)で表されるアシル基、

15 (v) アミノ基（このアミノ基は、①上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基、②上記(iii)に示した複素環基、③上記(iv)に示したアシル基及び④上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、又は

20 (vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基（この環状アミノ基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）を；

R^7 は上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基を；

R^3 は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原

子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の芳香族複素環基を示す第(5)項記載の化合物、

(8) R'が①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、C₆₋₁₄アリールカルボニルアミノ、C₁₋₃アルキレンジオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル及びニトロから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基(好ましくはC₆₋₁₀アリール)、

②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル及びC₆₋₁₄アリールカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₈アルキル基、

③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル及びC₆₋₁₄アリールカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル基(例、シクロヘキシリ)、

④C₇₋₁₆アラルキル基(例、フェニル-C₁₋₆アルキル基)、

⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基(例、ピリジル、チエニル等の5ないし6員の芳香族複素環基)、

⑥C₆₋₁₄アリール(例、フェニル)、C₁₋₆アルキルカルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジノ等の5又は6員の非芳香族環状アミノ基）、

⑦次の（1）～（7）から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基〔（1）C₁₋₆アルキル、（2）C₆₋₁₄アリール、（3）C₇₋₁₆アラルキル、（4）〕

5 炭素原子以外窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基（例、ピリジル）、（5）ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニル基、（6）ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、モノ-若しくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ等から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₄アリールカルバモイル基、（7）ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキリデン〕、又は

15 ⑧カルボキシ基である第（5）項記載の剤、

（9）R¹がC₁₋₆アルキルスルホニルを有していてもよいC₆₋₁₄アリール基である第（5）項記載の剤、

（10）R²が置換基を有していてもよい4-ピリジル基である第（5）項記載の剤、

（11）R³が置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基である第（5）項記載の剤

20

（12）R³が置換基を有していてもよいフェニル基である第（5）項記載の剤、

（13）R³がハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、カルボキシC₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ及びC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基である第（5）項記載の剤

25 （14）R³がハロゲン原子及びC₁₋₆アルキル基から選ばれる置換基を有していても

よいフェニル基である第（5）項記載の剤、

（15）R¹が①式：-(C=O)-R⁵ 又は -(C=O)-NR⁵R⁶ [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基、

②C₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基又は③ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を、

R²がピリジル基を、

R³がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す第（5）項記載の剤、

（16）R¹が (i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル及びC₆₋₁₄アリールカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル又はC₆₋₁₄アリール、

(ii) 5員複素環基、

20 (iii) (1) C₁₋₆アルキル、(2) C₆₋₁₄アリール、(3) C₇₋₁₆アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ及びC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキリデンを有していてもよいアミノ基、

(iv) C₁₋₆アルキルカルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は

(v) カルボキシ基を、
 R^2 がピリジル基を、
 R^3 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ及び C_{1-6} アルキルカルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてよい）を示す第（5）項記載の剤、

(17) R^1 が C_{1-6} アルキルスルホニルを有していてもよい C_{6-14} アリール基を、 R^2 がピリジル基を、 R^3 がハロゲン原子を有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す第（5）項記載の剤、

(18) 喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患（例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節症）、骨粗鬆症、毒血症（例、敗血症）、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である第（1）項又は第（2）項記載の剤、

(19) 慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療剤である第（1）項又は第（2）項記載の剤、

(20) N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例23-269）、
 N-プロピル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例23-276）、
 N-ブチル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例23-280）、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

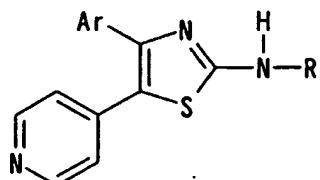
12

N-ベンジル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-281)、
 N-プロビル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-290)、
 5 N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-291)、
 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例23-296)、
 4-[[[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例23-299)、
 メチル4-[2-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル (参考例23-300)、
 4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-302)、
 15 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-303)、
 4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-305)、
 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-306)、
 20 4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-308)、
 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-309)、
 25 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-310)、
 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-311)、
 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-

–イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例 23–312)、
 4–[4–(4–フルオロフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾール–
 2–イル]フェニルメチルスルホン (参考例 23–313)、
 4–[4–(4–クロロフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾール–2
 5–イル]フェニルメチルスルホン (参考例 23–314)、
 N–[4–(3, 5–ジメチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 ル–2–イル]–N’–フェニルウレア (参考例 23–315)、
 2–ヒドロキシ–N–[4–(4–メトキシフェニル)–5–(4–ピリジル)–1,
 3–チアゾール–2–イル]プロピオンアミド (参考例 23–325)、
 10 4–[4–(3, 4–ジメチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 ル–2–イル]フェニルメチルスルフィド (参考例 23–326)、
 4–[4–(3, 4–ジメチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 ル–2–イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例 23–327)、
 4–[4–(3, 4–ジメチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 15 ル–2–イル]フェニルメチルスルホン (参考例 23–328)、
 2–ヒドロキシ–N–[4–(4–メトキシフェニル)–5–(4–ピリジル)–1,
 3–チアゾール–2–イル]アセトアミド (参考例 23–329)、
 4–[[[4–(3, 5–ジメチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 ル–2–イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例 23–337)、
 20 3–[[[4–(3, 5–ジメチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 ル–2–イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例 23–342)、
 4–(4–フルオロフェニル)–2–フェニル–5–(4–ピリジル)–1, 3–チ
 アゾール (参考例 44–1)、
 メチル4–[4–(3–メチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 25 ル–2–イル]フェニルスルフィド (参考例 44–7)、
 メチル4–[4–(3–メチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 ル–2–イル]フェニルスルホキシド (参考例 44–8)、
 メチル4–[4–(3–メチルフェニル)–5–(4–ピリジル)–1, 3–チアゾ
 ル–2–イル]フェニルスルホン (参考例 44–26)、又はその塩、

(21) 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするp38MAPキナーゼ阻害方法、

5 (22) 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩（ただし、式



〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除くあるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするTNF- α 産生阻害方法、

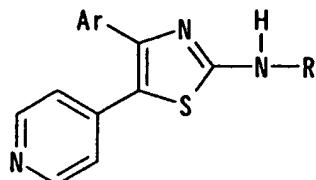
(23) 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患（例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節症）、骨粗鬆症、毒血症（例、敗血症）、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療方法、

20 (24) 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とする慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療方法、

(25) p38MAPキナーゼ阻害剤を製造するための5位が置換基を有していても

よいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

(26) TNF- α 産生阻害剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩 (ただし、式



5

〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラッグの使用、

10 (27) 喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー疾患 (例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎 (例、慢性関節リウマチ、変形性関節症)、骨粗鬆症、毒血症

15 (例、敗血症)、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3

20 -チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用、及び

(28) 慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用に関する。

25 発明を実施するための最良の形態

本明細書中、「アシル基」としては、例えば式: $-(C=O)-R^5$ 、
 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は

$-\text{SO}_2-\text{R}^7$ (式中、 R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基、 R^7 は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表されるアシリル基等が挙げられる。

5 前記式中、 R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等）等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

10 「アルキル」としては、例えば C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が好ましい。

15 「アルケニル」としては、例えば C_{2-6} アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等）等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えば C_{2-6} アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等）等が好ましい。

20 「シクロアルキル」としては、例えば C_{3-6} シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が好ましい。

「アリール」としては、例えば C_{6-14} アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アシスリル等）等が好ましい。

25 「アラルキル」としては、例えば C_{7-16} アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等）等が好ましい。

R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-3} アルキレン

ジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、カルボキシC₂₋₆アルケニル(例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、ハロゲン化され
5 ていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-ア
ンスリル等)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カ
ルボニル-C₁₋₆アルコキシ(例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ
、C₆₋₁₄アリールオキシ(例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチル
10 オキシ等)、C₇₋₁₆アラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ
等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリー
ルチオ(例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、C₇₋₁₆アラ
ルキルチオ(例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ-C₁₋₆アル
キルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ(例
15 、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ-C₁₋₆アル
キルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、ジ-
C₆₋₁₄アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、カルボ
キシ-C₂₋₆アルケニル、カルボキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-カルボニル
(例、アセチル、プロピオニル等)、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル(例、シクロ
20 プロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、
C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロ
ポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C₆₋₁₄アリール-カルボニル(例
、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル(例
、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、C₆₋₁₄アリールオキシ
25 -カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニ
ル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員
複素環-カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、
モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニ
ル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

18

—C₁₋₆アルキルーカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、モノー又はジーC₆₋₁₄アリールーカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、モノー又はジー5又は6員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）、C₁₋₆アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、C₁₋₆アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、C₆₋₁₄アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、C₆₋₁₄アリールスルフニル（例、フェニルスルフニル、1-ナフチルスルフニル、2-ナフチルスルフニル等）、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）、C₆₋₁₄アリールーカルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等）、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ等）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）、C₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、C₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノーC₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジーC₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、C₆₋₁₄アリールーカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-

キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等)、スルホ等が挙げられる。

5 該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を10 有じていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)20 を有じていてもよいC₂₋₆アルケニル(例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)25 を有じていてもよいC₂₋₆アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有じていてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、

シクロペンチル、シクロヘキシル等) 等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

5 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁₋₈アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

10 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

15 20 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

25 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₆₋₁₄アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニリル、3-ピフェニリル

、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]・フラニル、3-ベンゾ[b]・フラニル等)、オキソ等が1ないし3個挙げられる。

R⁵で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例10 えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環又は(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。

15 上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1又は2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環等が挙げられる。

20 上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の(単環又は2環式)複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラン、3-ベンゾ[b]フラン等の芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

5 R⁶で示される「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

R⁷で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。

10 R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

R¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、R⁵で示される「置換基を有していてもよい複素環基」が挙げられる。

15 R¹で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、(1) 置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基及び(2) 置換基を有していてもよい環状アミノ基が挙げられる。

上記(1)の「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

20 該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC₁₋₆アルキリデン(例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等)等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。

25 上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

上記(2)の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、
 5 ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」と同様のもの等が1ないし3個挙げられる。

1個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、2-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

20 R¹は好ましくは、置換基を有していてもよいアミノ基及び置換基を有していてもよいアリール基等である。該「置換基を有していてもよいアミノ基」として好ましくは、式: -(C=O)-R⁵、-(C=O)-OR⁵、-(C=O)-NR⁵R⁶、-(C=S)-NHR⁵又は-SO₂-R⁷〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基等である。

25 更に好ましくは、R¹は、式: -(C=O)-R⁵又は-(C=O)-NR⁵R⁶〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基等である。

該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えばC₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフ

イニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基(好ましくはフェニル等)等である。

特に、 R^1 としては、

- 5 ①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、ニトロ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基(好ましくは C_{6-10} アリール)、
- 10 ②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル及び C_{6-14} アリールカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-8} アルキル基、
- 15 ③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル及び C_{6-14} アリールカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有
- 20 25 していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、
- ④ C_{7-16} アラルキル基(例、フェニル- C_{1-6} アルキル基)、
- ⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基(例、ピリジル、チエニル等の5ないし6員の芳香族複素環基)、

⑥C₆₋₁₄アリール（例、フェニル）、C₁₋₆アルキルーカルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジノ等の5又は6員の非芳香族環状アミノ基）、

5 ⑦次の（1）～（7）から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基〔（1）C₁₋₆アルキル、（2）C₆₋₁₄アリール、（3）C₇₋₁₆アラルキル、（4）炭素原子以外窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基（例、ピリジル）、（5）ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル、C₃₋₆シクロアルキルーカルボニル、C₆₋₁₄アリールーカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルーカルボニル、C₁₋₆アルキルーカルバモイル又は5あるいは6員複素環ーカルボニル基、（6）ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、モノー若しくはジーC₁₋₆アルキルアミノ等から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₄アリールーカルバモイル基、（7）ジーC₁₋₆アルキルアミノーC₁₋₆アルキリデン〕、又は
10 ⑧カルボキシ基などが好ましく用いられる。

R²で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「ピリジル基」としては、1-、2-、3-又は4-ピリジル基が挙げられる。

20 R²で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

該「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。

R²は、好ましくは置換基を有していてもよいピリジル基（例、3-ピリジル基、4-ピリジル基など、好ましくは4-ピリジル基）である。

また、R²としては、C₁₋₆アルキル（例、メチル）、ヒドロキシ及びC₁₋₆アルキ

ルーカルボニルオキシ（例、アセチルオキシ）から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいピリジル基などが好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基が挙げられる。

5 該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリール等が挙げられる。

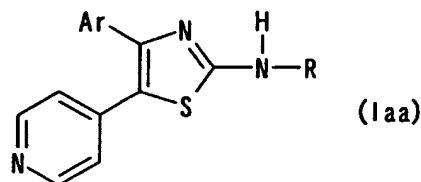
10 該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）芳香族複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

15 20 該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば前記 R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。また、隣接する2個の置換基は4ないし7員非芳香族炭素環を形成してもよい。好ましくは5員非芳香族炭素環である。

25 R^3 は好ましくは置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基である。更に好ましくは、置換基を有していてもよいフェニル基である。これら C_{6-10} アリール基及びフェニル基の置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{7-16} アラルキルオキ

シ、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ及びカルボキシから選ばれる1ないし3個の置換基が好ましく、特に、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなどの C_{1-3} アルコキシ）が好ましい。また、置換基として隣接する
5 2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい。

ただし、化合物（I）又は化合物（I a）がTNF- α 産生阻害剤として用いられる場合、化合物（I）又は化合物（I a）は、式



〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物を含まない。

化合物（I）としては、例えば、化合物（I a）が好ましい。

化合物（I a）としては、次の（A）～（B）の化合物等が好ましい。

（A） R^1 が①式： $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基又は
15 ② C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及び
カルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基；

20 R^2 が C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ及び C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基；

R^3 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基である化合物（I a）。

25 （B） R^1 が（i）ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルー C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} ア

ルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル及び C_{6-14} アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{6-14} アリール（好ましくは C_{6-10} アリール）、

5 (ii) 5員複素環基、

(iii) (1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ及び C_{1-6} アルコキシーカルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキリデンを有していてもよいアミノ基、

15 (iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は

(v) カルボキシ基；

R^2 が C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ及び C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個を有していてもよいピリジル基；

20 R^3 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ及び C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）である化合物（I a）。

25 さらに、化合物（I）又は化合物（I a）の好ましい具体例としては、

[4-（4-メトキシフェニル）-5-（4-ピリジル）-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例13-14）、

[4-フェニル-5-（4-ピリジル）-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例13-15）、

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

30

N-メチル [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例13-16)、
N-メチル [4-フェニル-5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]
] アミン (参考例13-47)、
5 N-メチル [4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例13-69)、
N-メチル [4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例13-70)、
N-メチル [4- (4-ブロモフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]
10 アミン (参考例13-71)、
2-フェニル-N- [4-フェニル-5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-29)、
3-フェニル-N- [4-フェニル-5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-30)、
15 N- [4- (3-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-49)、
N- [4- (3-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-50)、
N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]
20 アセトアミド (参考例23-51)、
N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-52)、
[4- (3-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例23-59)、
25 [4- (3-メチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例23-60)、
[4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例23-61)、
[4- (4-メチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]

ル]アミン (参考例23-62)、
N-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (参考例23-71)、
N-フェニル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ
5 アゾール-2-イル]アミン (参考例23-80)、
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール
-2-イル]ニコチンアミド (参考例23-101)、
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール
-2-イル]イソニコチンアミド (参考例23-102)、
10 [4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-
2-イル]アミン (参考例23-125)、
N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
-2-イル]アセトアミド (参考例23-128)、
[4-(2-ナフチル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ア
15 ミン (参考例23-144)、
N-エチル-N'-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3
-チアゾール-2-イル]ウレア (参考例23-156)、
N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ
-2-イル]イソニコチンアミド (参考例23-200)、
20 N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア
-ゾール-2-イル]アミン (参考例23-269)、
N-プロピル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3
-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-276)、
N-ブチル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-
25 チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-280)、
N-ベンジル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3
-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-281)、
N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ
-アゾール-2-イル]アミン (参考例23-290)、

N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例23-291)、
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例23-296)、
5 4-[[[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例23-299)、
メチル4-[2-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル (参考例23-300)、
4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-302)、
10 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-303)、
4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-305)、
15 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-306)、
4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-308)、
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-309)、
20 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例23-310)、
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-311)、
25 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例23-312)、
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例23-313)、
4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2

ーイル]フェニルメチルスルホン(参考例23-314)、
 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾー
 ル-2-イル]-N'-フェニルウレア(参考例23-315)、
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
 5 3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド(参考例23-325)、
 4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾー
 ル-2-イル]フェニルメチルスルフィド(参考例23-326)、
 4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾー
 ル-2-イル]フェニルメチルスルホキシド(参考例23-327)、
 10 4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾー
 ル-2-イル]フェニルメチルスルホン(参考例23-328)、
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
 3-チアゾール-2-イル]アセトアミド(参考例23-329)、
 4-[[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾー
 15 ル-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸(参考例23-337)、
 3-[[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾー
 ル-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸(参考例23-342)、
 又はその塩等が好ましい。

また、化合物(I)又は(Ia)の好ましい具体例としては、4-(4-フルオロ
 20 フェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール(参考例4
 4-1)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
 3-チアゾール-2-イル]フェニルスルフィド(参考例44-7)、メチル4-[4
 - (3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル
 25]フェニルスルホキシド(参考例44-8)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル
)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルスルホン(参考
 例44-26)なども挙げられる。

さらに、化合物(I)又は(Ia)としては、
 (S)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジ
 ル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド、

(R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、

(S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

5 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

(S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

(R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

10 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

(R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

15 (R) -N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

20 (R) -N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、

25 (R) -N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

ル-2-イル] -2-メトキシニコチニアミド、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

10 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

15 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

20 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、又はその塩なども好ましい。

化合物 (I) 及び (I a) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミ

ニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-二エチルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシリルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばキ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好みしい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

化合物（I）（化合物（I a）も含む）の製造法について以下に述べる。

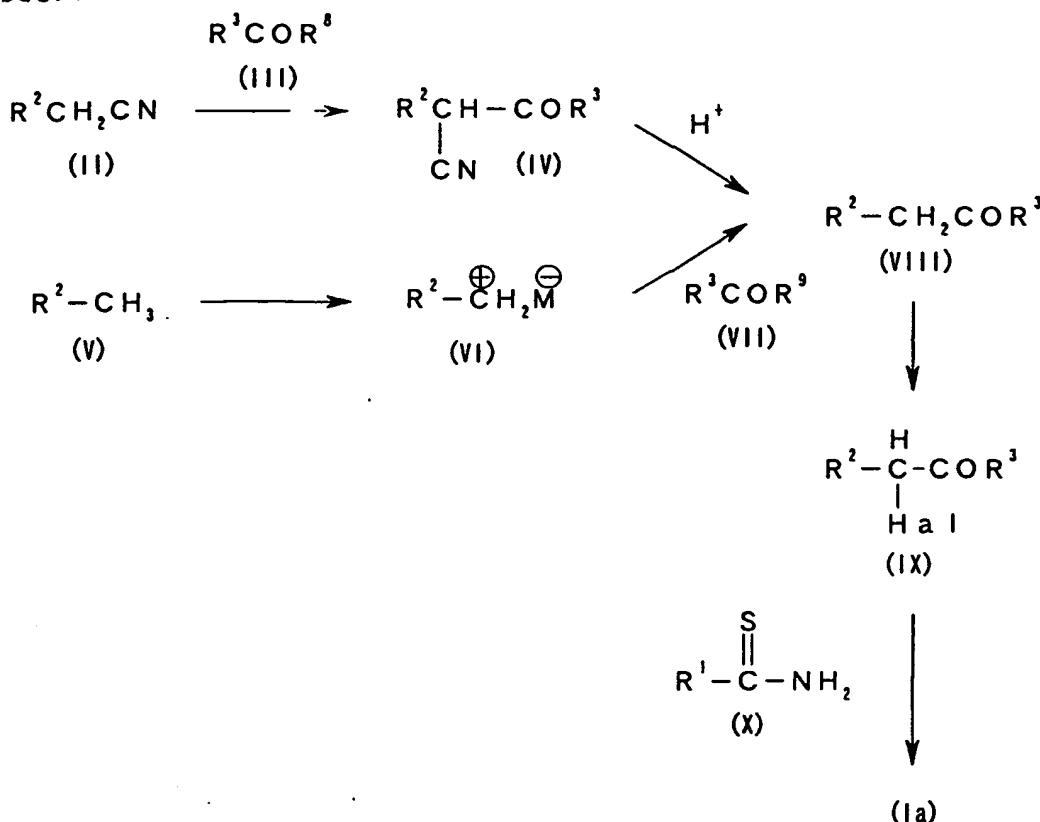
化合物（I）は、下記の反応式1ないし2で示される方法又はそれに準じた方法等により得られるほか、例えば、特開昭60-58981号公報、特開昭61-10580号公報、特表平7-503023号公報、WO 93/15071、DE-A-3601411、特開平5-70446号公報等に記載の方法又はそれに準じた方法等により得られる。

以下の反応式1ないし2中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物（I）の塩と同様のもの等が挙げられる。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

反応式 1



化合物 (II)、(III)、(V)、(VII)、(XI)、(XIII) 及び (XIV) は、市販
5 されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法又はこれら
に準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (IV) は化合物 (II) と化合物 (III) とを塩基の存在下、縮合することによ
り得られる。

化合物 (III) 中、 R^8 は、①例えば C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）
10 ②ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、③ $N-C_{6-10}$ アリール- $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、 N -フェニル- N -メチルアミノ等）
）、④ C_{6-10} アリール及び（又は） C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい3ないし
7員環状アミノ（例、ピロリジノ、モルホリノ、メチルアジリジン-1-イル等）等
を示す。

15 化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1モルに対し、約0.5ないし約3.0モ

ル、好ましくは約0.8ないし約2.0モルである。

塩基の使用量は、化合物(II)1モルに対し、約1.0ないし約3.0モル、好ましくは約1.0ないし約1.0モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、等の
5 塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の
10 第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-5ないし約200°C、好ましくは約5ないし約150°Cである。反応時間は通常約5分ないし約7.2時間、好ましくは約0.5ないし約3.0時間である。

20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VIII)は、化合物(IV)を酸で処理することにより得られる。

酸の使用量は、化合物(IV)1モルに対し、約1.0ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類が用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒存在下にて行う。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、水とアミド類との混合物、水とアルコール類との混合物等が用いられる。

反応温度は、通常20ないし約200℃、好ましくは約60ないし約150℃である。反応時間は、通常約30分ないし約72時間、好ましくは約1ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、
5 常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VIII)は、化合物(V)を塩基で処理して得られる化合物(VI)と化合物(VII)とを縮合することによっても得られる。

化合物(VI)中、Mは、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属
10 を示す。

化合物(VII)中、R⁹としては、例えば前記R⁸と同様のものが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(V)1モルに対し、約1.0ないし約3.0モル、好ましくは約1.0ないし約1.0モルである。

該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、
15 リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-78ないし約60℃、好ましくは約-78ないし約20℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約3時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

25 化合物(IX)は、化合物(VIII)をハロゲン類で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

ハロゲン類の使用量は、化合物(VIII)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (VIII) 1モルに対し、約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、
5 4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

塩基性塩の使用量は、化合物 (VIII) 1モルに対し、約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「塩基性塩」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、
10 炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

15 反応温度は、約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。
。反応時間は、通常5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、
常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィ
20 一等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ia) は、化合物 (IX) と化合物 (X) とを縮合することにより得られる。
本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物 (IX) 中、Halは、ハロゲン類を示す。

化合物 (X) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、
25 自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式2で示される方法等により得られる。

化合物 (X) の使用量は、化合物 (IX) 1モルに対し、約0.5ないし約3.0モル、
好ましくは約0.8ないし約2.0モルである。

塩基の使用量は、化合物 (IX) 1モルに対し、約1.0ないし約3.0モル、好ましく

は約1.0ないし約1.0モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピベリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

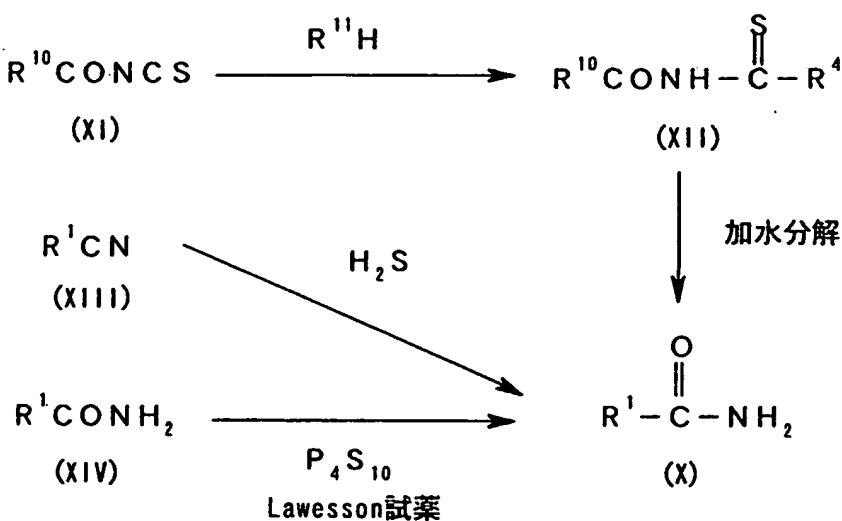
本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-5ないし約200°C、好ましくは約5ないし約150°Cである。

反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、15 常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

反応式2



化合物 (XII) は、化合物 (XI) と式 R^4H で表されるアミン類とを縮合することにより得られる。

R^4 は、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」を示す。

化合物 (XI) 中、R¹⁰は、アルコキシを示す。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ等が挙げられる。

該「アミン類」の使用量は、化合物 (XI) 1モルに対し、約1.0ないし約3.0モル
5 、好ましくは約1.0ないし約1.0モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

10 反応温度は、約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約120℃である。
反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約3.0時間である。

15 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X) は、化合物 (XII) を酸又は塩基を用いて加水分解することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物 (XII) 1モルに対し、それぞれ約0.1ないし約5.0モル、好ましくは約1ないし約2.0モルである。

20 該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類

、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約200°C、好ましくは約20ないし約125°Cである。

化合物(X)は、化合物(XIII)を塩基の存在下、硫化水素で処理することによっても得られる。

硫化水素の使用量は、化合物(XIII)1モルに対し、約1ないし約30モルである。

10 塩基の使用量は、化合物(XIII)1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

20 本反応は、常圧又は加圧下で行われる。反応温度は、通常約-20ないし約80°C、好ましくは約-10ないし約30°Cである。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(X)は、化合物(XIII)を酸の存在下、ジチオリン酸0,0-ジエチルエステルで処理することによっても得られる。

ジチオリン酸0,0-ジエチルエステルの使用量は、化合物(XIII)1モルに対し、約1ないし約3モル好ましくは約1ないし約2モルである。

酸の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 3 ないし約 10 モルである。

該「酸」としては、例えば塩化水素、臭化水素等の鉱酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂5 肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約 -20 ないし約 80 °C、好ましくは約 -10 ないし約 30 °C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

10 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X) は、化合物 (XIV) を五硫化リン又はローソン (Lawesson) 試薬で処理することによっても得られる。

15 五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、化合物 (XIV) 1 モルに対して、約 0.5 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 3 モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用20 いられる。

反応時間は、通常 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 150 °C、好ましくは約 20 ないし約 120 °C である。

25 生成物 (X) は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I a) がアシルアミノ体である場合は、対応するアミン体を自体公知のアシル化反応に付して目的物を得ることもできる。

例えば、化合物 (I a) 中、R¹が置換基を有していてもよいアシルアミノである化

合物は、対応する2-チアゾールアミンとアシリ化剤とを、所望により塩基又は酸の存在下、反応させることにより得られる。

アシリ化剤の使用量は、対応する2-チアゾールアミン1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

5 該「アシリ化剤」としては、例えば、目的物のアシリ基に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等）等が挙げられる。

塩基又は酸の使用量は、対応する2-チアゾールアミン1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

10 該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

15 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

。

20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(Ia)がN-オキシド体である場合には対応するピリジル体を有機過酸で処理することにより得られる。

25 有機過酸の使用量は、対応するピリジル体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「有機過酸」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶

媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

5 反応温度は、約-20℃ないし約130℃、好ましくは約0℃ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

10 また、N-オキシド体は、対応するピリジル体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するピリジル体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

15 該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えばtert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

塩基、酸又は金属酸化物の使用量は、対応するピリジル体1モルに対し約0.1ないし約3.0モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

20 該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

25 該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム(V_2O_5)、四酸化オスミウム(OsO_4)、酸化タンクスステン(WO_3)、酸化モリブデン(MoO_3)、二酸化セレン(SeO_2)、酸化クロム(CrO_3)等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

れる。

反応温度は、約-20℃ないし約130℃、好ましくは約0℃ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

5 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ia) がS-オキシド体である場合には対応するスルフィド体を過酸化物で処理することにより得られる。

10 過酸化物の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「過酸化物」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸、過硫酸カリウム、メタ過ヨウ素酸等が挙げられる。

15 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

20 反応温度は、約-20℃ないし約130℃、好ましくは約0℃ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

また、S-オキシド体は、対応するスルフィド体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

25 過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えばtert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

該「塩基、酸又は金属酸化物」の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

5 該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のレイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

10 該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム(V_2O_5)、四酸化オスミウム(OsO_4)、酸化タンクステン(WO_3)、酸化モリブデン(MoO_3)、二酸化セレン(SeO_2)、酸化クロム(CrO_3)等が挙げられる。

15 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-20℃ないし約130℃、好ましくは約0℃ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

25 アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてよい C_{1-6} アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル等)、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル(例え

ば、ベンジルオキシカルボニル等)、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

5 カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、C₆₋₁₀アリール(例えば、フェニル、ナフチル等)等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

10 ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、C₇₋₁₁アラルキル(例えば、ベンジル等)、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル等)、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₁アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、C₇₋₁₁アラルキル(例えば、ベンジル等)、C₆₋₁₀アリール(例えば、フェニル、ナフチル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

15 また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

20 いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせて行うことにより化合物(I)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977

年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

前記「エステル類」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル等が挙げられる。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（I）は、公知の手段例えば転溶、濃縮

、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

化合物（I）が、コンフィギュレーションナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、

5 精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

化合物（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物（I）は、水和物又は非水和物であってもよい。

10 化合物（I）は同位元素（例、³H、¹⁴C、³⁵S）等で標識されていてもよい。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物

15 （例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）の水酸

20 基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイ化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステ

25 ル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知

の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件で化合物（I）に変化するものであってもよい。

5

本発明の化合物（I）又はその塩あるいはそのプロドラッグ（以下、化合物（I）と略記する）は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 阻害作用（TNF- α 産生阻害作用、TNF- α 作用阻害作用）、ホスホジエステラーゼIV（PDE IV）阻害作用等を有し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品、p38MAPキナーゼ阻害剤、TNF- α 産生阻害剤、PDE IV阻害剤等として有用である。

化合物（I）を含有してなる本発明医薬組成物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 阻害作用を示し、（経口）吸収性、（代謝）安定性等にも優れるため、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF- α 産生関連疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患（例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、アトピー性皮膚炎、炎症、炎症性眼疾患、アジソン病（Addison's disease）、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病（Crohn's disease）、乾せん、リウマチ、中枢神経障害（例えば、脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症等）、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、エイズ脳症）、髄膜炎、糖尿病、関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、滑膜炎）、骨粗鬆症、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群）、炎症性腸疾患（例、クローン病、潰瘍性大腸炎）、炎症性肺疾患（例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核）、あるいは悪液質（例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群（エイズ）による悪液質）、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染（例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染）、狭心症、心筋梗塞、うつ血性

心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧、汎発性血管内凝固症候群等、特に慢性関節リウマチ、変形性関節症等の予防・治療剤として用いることができる。

また、化合物（I）を含有してなる本発明医薬組成物は、PDE IV阻害作用を有し、炎症に起因する疾患、例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、肥満、心不全等の予防・治療剤として用いることができる。

化合物（I）を含有してなる本発明医薬組成物は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、化合物（I）をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

化合物（I）又はその塩の本発明医薬組成物中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。

化合物（I）又はその塩以外の成分の本発明医薬組成物中の含有量は、製剤全体の約10ないし約99.9重量%である。

該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、p38MAPキナーゼ関連疾患予防治療剤として、例えば関節炎の患者（体重約60kg）に対し、1日当たり、有効成分【化合物（I）】として約0.01ないし約100mg/kg体重、好ましくは約0.01ないし約30mg/kg体重、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

本発明の製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、潤滑剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスター
チ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タ
ルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

5 結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン
、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニ
ルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチル
セルロースナトリウム等が挙げられる。

10 崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチ
ルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、L-ヒドロキシプロ
ピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴー
ル、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

15 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D
-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロ
ール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる
。

20 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリ
ウム、ラウリルアミノプロピオニ酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼ
トニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコ
ール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセル
ロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロ
ピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

25 等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセ
リン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙
げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベン

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

55

ジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

5

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。「%」
10 は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率は mol/mol%を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

15 q : カルテット (quartet)

dd : ダブルダブル (double doublet)

ddd : ダブルダブルダブル (double double doublet)

dt : ダブルトリplet (double triplet)

br : ブロード (broad)

20 J : カッpling定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl₃ : 重クロロホルム

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

Me : メチル

25 本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

実験例1において使用したプライマーP38-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕

実験例1において使用したプライマーPAG-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕

実験例1において使用したプライマーM KK-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

実験例1において使用したプライマーM KK-Lの塩基配列を示す。

5 〔配列番号：5〕

実験例1において使用したプライマーS E R-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕

実験例1において使用したプライマーS E R-Lの塩基配列を示す。

10 実施例

参考例1

1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(33.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(148 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて β -ピコリン(20 g)を滴下した。温度を-10~0℃に上昇させ、20分間かき混ぜた後、p-アニス酸エチル(19.4 g)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物20.8 g(収率85%)を得た。

融点 71-72℃。

参考例2

上記参考例1に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに、安息香酸エチル、3,4-ジメトキシ安息香酸エチル、3,4,5-トリメトキシ安息香酸エチル、4-(メトキシメトキシ)安息香酸エチル、4-フルオロ安息香酸エチル、4-エチル安息香酸エチル、3,4-メチレンジオキシ安息香酸エチル、5-インダニルカルボン酸メチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフト酸メチル、1,4-ベンゾジオキサン-6-カルボン酸メチル、2-ナフト酸メチルをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物2-1~2-11を合成した。

参考例化合物2-1: 1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 44.5-45.5℃。

参考例化合物 2-2 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 114-115°C。

参考例化合物 2-3 : 2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン 融点 104-105°C。

5 参考例化合物 2-4 : 1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 43-44°C。

参考例化合物 2-5 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 油状物。

参考例化合物 2-6 : 1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 80-81°C。

10 参考例化合物 2-7 : 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 98-99°C。

参考例化合物 2-8 : 1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 55-56°C。

参考例化合物 2-9 : 2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン 融点 65-66°C。

15 参考例化合物 2-10 : 1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 89-90°C。

参考例化合物 2-11 : 1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 69-70°C。

参考例 3

上記参考例 2 に準じ、 β -ピコリンの代わりに α -ピコリン、 γ -ピコリン、3,5-ルチジンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 3-1 ~ 3-3 を合成した。

参考例化合物 3-1 : 1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 59-60°C。

参考例化合物 3-2 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 77-78°C。

参考例化合物 3-3 : 1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 109-110°C。

25 参考例 4

1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(33.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78°C に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(148 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて γ -ピコリン(20 g)を滴下した。温度

を-10~0℃に上昇させ、20分間かき混ぜた後、p-アニス酸エチル(19.4 g)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物16.2 g(収率 66 %)を得た。

5 融点 103-104℃。

参考例 5

2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン

ジイソプロピルアミン(20.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(180 mL)溶液を-78℃10に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(90 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて3, 5-ルチジン(14 g)を滴下した。温度を-10~0℃に上昇させ、20分間かき混ぜた後、安息香酸エチル(9.8 g)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物10 g(収率 70 %)を得た。

15 融点 53-54℃。

参考例 6

2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

20 1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン(6.9 g)を酢酸(36 mL)に溶かし、臭素(1.7 mL)を加えて80℃で3時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶をエタノール-エチルエーテルから再結晶して表題化合物10 g(収率 89 %)を得た。

25 融点 188-195℃。

参考例 7

上記参考例6に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)エタノン、1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピ

リジル)エタノン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン、1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン、1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物7-1～7-17を合成した。

参考例化合物7-1：2-プロモ-1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
融点 208-215°C。

参考例化合物7-2：2-プロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 191-193°C。

参考例化合物7-3：2-プロモ-2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩 融点 184-186°C。

参考例化合物7-4：2-プロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物7-5：2-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 189-191°C。

参考例化合物7-6：2-プロモ-1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
融点 180-181°C。

参考例化合物7-7：2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171°C。

参考例化合物7-8：2-プロモ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
融点 230-232°C。

参考例化合物7-9：2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 207-209°C。

参考例化合物7-10：2-プロモ-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩 融点 189-193°C。

参考例化合物 7-11 : 2-プロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 145-146°C。

参考例化合物 7-12 : 2-プロモ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 174-175°C。

5 参考例化合物 7-13 : 2-プロモ-1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 177-178°C。

参考例化合物 7-14 : 2-プロモ-2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン臭化水素酸塩 融点 160-162°C。

参考例化合物 7-15 : 1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-プロモ-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 油状物。

参考例化合物 7-16 : 2-プロモ-1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 197-199°C。

参考例化合物 7-17 : 2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171°C。

15 参考例8

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアソール-2-イル]アミンチオウレア(0.52 g)のアセトニトリル(40 mL)懸濁液に、2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(2.5 g)を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.95 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、

20 放冷後、析出結晶を濾取した。結晶を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、エタノール、エチルエーテルの順で洗い、乾燥した。得られた粗結晶をテトラヒドロフランから再結晶して表題化合物1.5 g (收率 90 %)を得た。

融点 265-266°C。

参考例9

25 N-メチル[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアソール-2-イル]アミン

N-メチルチオウレア(0.24 g)のアセトニトリル(18 mL)懸濁液に、2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.0 g)を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.4 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき

混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物0.65 g (収率 85 %)を得た。

融点 158-159°C。

5 参考例 1 0

N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

出発化合物に[(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用い、後述の参考例 2 3 - 1 2 8 と同様の方法にて表題化合物を得た。収率 82 %。

10 融点 208-210 °C。

参考例 1 1

2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール

15 1-ピペラジンカルボチオアミド(0.39 g)のアセトニトリル(15 mL)溶液に、2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.0 g)を懸濁し、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.4 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをピリジン(2 mL)に溶かし、冰冷して塩化アセチル(0.3 mL)を加え、室温で1時間放置した。反応液を氷水中にあけ、成績体を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール=9:1)で精製して表題化合物0.30 g (収率 28 %)を得た。

20 油状物。

25 参考例 1 2

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン塩酸塩

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(200 mg)を1%塩酸メタノール(3.2 mL)に溶解し、溶媒を留去した。得られた粗結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物180 mg (収率 80 %)を得た。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

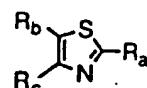
62

融点 145-150°C。

参考例 8~12 で得られた化合物の化学構造式を以下の表 1 に示す。

〔表1〕

5



	参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物
10	8	-NH ₂			
	9	-NHMe			
	10	-NHCOMe			
	11	-N(CH ₂) ₂ N-COMe			
15	12	-NH ₂			HCl

20 参考例 13

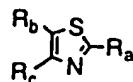
以下の表2~表7に記載の参考例化合物 13-1~13-102を、参考例8~12、特開昭61-10580号公報及びU.S.P. 4,612,321に記載の方法に準じて合成した。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

63

〔表2〕



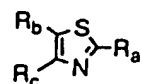
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-1	-NHMe			168-169
13-2	-NH ₂			253-254
13-3	-NH ₂			240-241
13-4	-NH ₂			168-169
13-5	-NHMe			157-158
13-6	-NHMe			205-206
13-7	-NH ₂			266-268
13-8	-NHCOCH ₂ COOCH ₂ Me			201-202
13-9	-NHCOCH ₂ COOMe			185-186
13-10	-NH ₂			236-237
13-11	-NHMe			215-216
13-12	-NHMe			214-215
13-13	-NH ₂			217-218
13-14	-NH ₂			282-284
13-15	-NH ₂			248-250
13-16	-NHMe			177-178
13-17				130-131
13-18				134-135

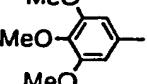
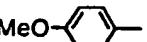
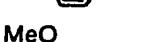
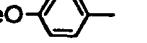
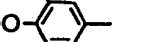
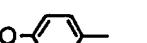
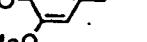
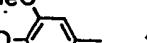
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

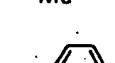
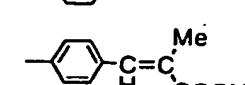
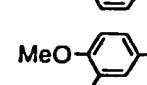
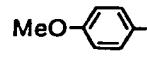
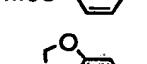
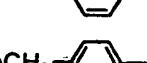
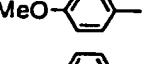
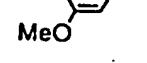
64

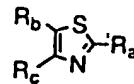
(表3)



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-19	-CH ₂ Me			84-84.5
13-20	-CH ₂ Me			59-60
13-21	-CH ₂ Me			174-175
13-22	-Me			113-114
13-23	-CH ₂ Me			83-84
13-24				135-136
13-25				104-105
13-26				96-98
13-27				195-196
13-28				211-213
13-29				280-282
13-30				100-101
13-31				92-93
13-32				111-112
13-33				264-265
13-34				245-246
13-35				247-248

〔表4〕

参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-36	-Me		HOOC-CH=CH- 	208-209
13-37				255-256
13-38				225-226
13-39	-(CH ₂) ₃ COOH			143-144
13-40	-(CH ₂) ₃ COOH			163-164
13-41	-(CH ₂) ₃ COOH			134-135
13-42	-(CH ₂) ₆ COOH			112-113
13-43	-(CH ₂) ₄ OH			51-52
13-44	-NHCH ₂ Me			154-155
13-45	-NHMe			187-188
13-46	-NHMe			124-125
13-47	-NHMe			191-192
13-48	-N(CH ₂ Me) ₂			油状物
13-49	-NMe ₂			油状物
13-50	-CH ₂ Me			油状物
13-51	-CH ₂ Me			油状物
13-52	-(CH ₂) ₃ Me			油状物
13-53	-CH ₂ Me			油状物

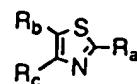


WO 01/10865

PCT/JP00/05198

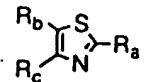
66

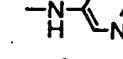
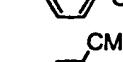
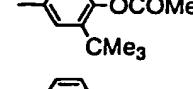
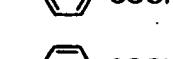
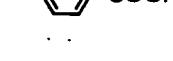
(表5)



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-54	-C ₆ H ₅	2-pyridyl	MeO-C ₆ H ₄ -	104-105
13-55	-CH ₂ COOH	2-pyridyl	C ₆ H ₅ -	油状物
13-56	-(CH ₂) ₃ COOMe	2-pyridyl	C ₆ H ₅ -	油状物
13-57	-(CH ₂) ₅ COOH	2-pyridyl	C ₆ H ₅ -	油状物
13-58	-(CH ₂) ₅ COOH	2-pyridyl	MeO-C ₆ H ₄ -MeO	油状物
13-59	-(CH ₂) ₄ OH	2-pyridyl	MeO-C ₆ H ₄ -	油状物
13-60	-(CH ₂) ₆ OH	2-pyridyl	MeO-C ₆ H ₄ -	油状物
13-61	-(CH ₂) ₂ Me	2-pyridyl	MeO-C ₆ H ₄ -	油状物
13-62	-CHMe ₂	2-pyridyl	MeO-C ₆ H ₄ -	油状物
13-63	-NMe ₂	2-pyridyl	O-C ₆ H ₄ -O	76-77
13-64	-N(CH ₂ Me) ₂	2-pyridyl	O-C ₆ H ₄ -O	97-98
13-65	-NHMe	2-pyridyl	O-C ₆ H ₄ -O	234-235
13-66	-NMe ₂	2-pyridyl	O-C ₆ H ₄ -O	144-145
13-67	-NHMe	2-pyridyl	C ₆ H ₅ -MeO	146-147
13-68	-NHMe	2-pyridyl	C ₆ H ₅ -OMe	153-154
13-69	-NHMe	2-pyridyl	F-C ₆ H ₄ -	205-206
13-70	-NHMe	2-pyridyl	Cl-C ₆ H ₄ -	224-225
13-71	-NHMe	2-pyridyl	Br-C ₆ H ₄ -	206-207

〔表6〕



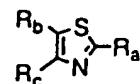
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	附加物	融点 / °C
13-72	-NHMe				191-192
13-73	-NHMe				168-169
13-74	-NHMe				172-173
13-75	-NHCH ₂ CH ₂ - 				126-127
13-76					222-223
13-77					132-133
13-78					90-91
13-79					148-149
13-80					180-181
13-81					240-241
13-82					258-259
13-83	-NMe ₂				85-86
13-84	-N(CH ₂ Me) ₂				56-57
13-85	-CH ₂ NH ₂				油状物
13-86	-CH ₂ NHMe				油状物
13-87	-NHCOMe			HCl	214-217
13-88	-NHCOMe				228-231
13-89	-NHCOMe			HCl	275-278
13-90	-NHCOCH ₂ Me			HCl	248-251

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

68

(表7)



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-91	-NHCOCH ₂ Me		MeO-	196-199
13-92	-NHCOCHMe ₂		MeO-	213-216
13-93	-NH ₂		Me(CH ₂) ₃ O-	212-215
13-94	-NHCOMe		Me(CH ₂) ₃ O-	230-233
13-95	-NH ₂		-C(OH)-	186-189
13-96	-NHCOMe		MeOCO-	230-234
13-97	-NHCO-		MeO-	275-278
13-98	-NHCOMe		HO-	287-292
13-99	-NMeCOMe		MeO-	169-172
13-100	-NHCOMe			222-224
13-101	-NHCOMe		F-	175-178
13-102	-N=CHNMe ₂			118-120

参考例 1-4

N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

プロピレンイミン(12.3 mL)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液をIN-水酸化ナトリウム水溶液に加えた。この混合物に0°Cで4-クロロベンゾイルクロリド(25 g)を滴下した。滴下終了後、更に30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 24.9 g(収率 89 %)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.15 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51-2.66 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m).

参考例 1-5

参考例 1-4 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-クロロベンゾイルクロリド、2-クロロベンゾイルクロリド、2-メチルベンゾイルクロリド、3-メチルベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、2-メトキシベンゾイルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、4-エチルベンゾイルクロリド、4-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-プロピルベンゾイルクロリド、4-ブチルベンゾイルクロリド、4-ヘキシリルベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド、3,4-ジメチルベンゾイルクロリド、3,5-ジメチルベンゾイルクロリド、3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド、2-ナフトイルクロリド、4-フルオロベンゾイルクロリド、3-シクロヘキサメチルオキシ-4-メキシベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 1-5-1 ~ 1-5-22 を合成した。

参考例化合物 1-5-1 : N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.1 Hz), 2.17 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.53-2.68 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J= 8.1, 7.7 Hz), 7.53 (1H, ddd, J= 8.1, 2.2, 1.5 Hz), 7.90 (1H, dt, J= 7.7, 1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J= 2.2, 1.5 Hz).

参考例化合物 1-5-2 : N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

70

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J= 5.1 Hz), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.53 (1H, d, J= 5.5 Hz), 2.56-2.68 (1H, m), 7.28-7.48 (3H, m), 7.75-7.81 (1H, m).

参考例化合物 15-3 : N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.08 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.43-2.57 (5H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.89 (1H, d, J= 7.7 Hz).

参考例化合物 15-4 : N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).

参考例化合物 15-5 : N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.42 (3H, s), 2.50-2.62 (2H, m), 7.25 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J= 8.1 Hz).

15 参考例化合物 15-6 : N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.10 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50 (1H, d, J= 5.9 Hz), 2.53-2.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.81-7.88 (1H, m).

20 参考例化合物 15-7 : N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.9 Hz), 2.14 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd, J= 8.4, 2.6, 1.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J= 8.4, 7.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J= 2.6, 1.5 Hz), 7.63 (1H, ddd, J= 7.3, 1.5, 1.1 Hz).

25 参考例化合物 15-8 : N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.13 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q, J= 7.6 Hz), 7.28 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.95 (2H, d, J= 7.7 Hz).

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

71

参考例化合物 15-9 : N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.13 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.64 (2H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 7.31 (2H, d, J= 8.2 Hz), 5 7.96 (2H, d, J= 8.2 Hz).

参考例化合物 15-10 : N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン
プロピレンイミン(11 mL, 0.14 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を2N-水酸化ナトリウム水溶液(70 mL)に加えた。この混合物に0°Cで4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイルクロリド(25 g, 0.13 mol)を滴下した。滴下終了後、更に30分攪拌した。反10 応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 27 g(0.13 mol, 収率 99 %)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (9H, s), 1.41 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 7.47 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.96 (2H, d, J= 8.8 Hz).

参考例化合物 15-11 : N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.59 (2H, m), 2.65 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例化合物 15-12 : N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.26-1.47 (5H, m), 1.54-1.73 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51-2.62 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例化合物 15-13 : N-(4-ヘキシリルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, J= 6.6 Hz), 1.24-1.38 (6H, m), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 1.56-1.68 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51-2.61 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例化合物 15-14 : N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.16 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.53-2.68
(2H, m), 7.29 (2H, d, J= 9.0 Hz), 8.08 (2H, d, J= 9.0 Hz).

5 参考例化合物 15-15 : N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.19 (1H, d, J= 3.7 Hz), 2.54-2.70
(2H, m), 7.73 (2H, d, J= 8.0 Hz), 8.13 (2H, d, J= 8.0 Hz).

参考例化合物 15-16 : N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン
10 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51-2.63
(2H, m), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.92 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J= 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J= 8.5, 2.2 Hz).

参考例化合物 15-17 : N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン
15 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.32 (6H, s), 2.49-2.61 (2H, m), 7.21 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.77 (1H, dd, J= 7.7, 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J= 1.8 Hz).

参考例化合物 15-18 : N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン
20 3,5-ジメチル安息香酸(25 g, 0.17 mol)とジメチルホルムアミド(0.1 mL)を0°Cで塩化
チオニル(50 mL)に加えた。混合物を2時間加熱還流させた。過剰の塩化チオニルを減
圧下で留去し、残さにトルエン(50 mL)を加えた。トルエンを減圧下で留去し、油状の
3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを得た。プロピレンイミン(14 mL, 0.18 mol)のテト
ラヒドロフラン(160 mL)溶液を1N-水酸化ナトリウム水溶液(180 mL)に加えた。この混
合物に0°Cで3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを滴下した。滴下終了後、更に30分攪拌
25 した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化
合物 31 g(0.16 mol, 収率 99%)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.13 (1H, d, J= 3.7 Hz), 2.37 (6H, s),

2.47-2.62 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.64 (2H, s).

参考例化合物 15-19 : N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, d, J= 4.9 Hz), 2.11 (1H, d, J= 3.1 Hz), 2.48-2.64 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.86 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, J= 1.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 8.2, 1.7 Hz).

参考例化合物 15-20 : N-(2-ナフトイル)プロピレンイミン油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.22 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.57-2.84 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J= 8.6, 1.5 Hz), 8.59 (1H, s).

参考例化合物 15-21 : N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.2 Hz), 2.14-2.15 (1H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

参考例化合物 15-22 : N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.1 Hz), 1.54-1.68 (2H, m), 1.73-2.06 (6H, m), 2.11 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.79-4.90 (1H, m), 6.90 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz).

参考例 16

1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50°Cに冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン(20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。1時間かき混ぜた後、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン(20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-10°Cで滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出

液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製して表題化合物16 g(収率 71 %)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.28-7.39 (1H, m),
5 7.41-7.48 (3H, m), 8.56 (2H, d, J= 6.2 Hz).

参考例1 7

参考例1 6に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、
10 N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-ナフトイル)プロピレンイミン、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)
15 プロピレンイミン
20 をそれぞれ用いて、下記の参考例化合物17-1~17-21を合成した。

参考例化合物17-1 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
融点 79-80°C。

参考例化合物17-2 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
25 融点 93-94°C。

参考例化合物17-3 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.19 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.24-7.47
(3H, m), 7.73 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.56 (2H, d, J= 6.2 Hz).

参考例化合物 17-4 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 115-116°C。

参考例化合物 17-5 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 110-111°C。

5 参考例化合物 17-6 : 1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.92 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.95-7.07 (2H, m), 7.17 (2H, d, J= 5.9 Hz), 7.50 (1H, ddd, J= 8.4, 7.3, 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J= 7.7, 1.8 Hz), 8.53 (2H, d, J= 5.9 Hz).

10 参考例化合物 17-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.14 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.1 Hz), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J= 8.1, 7.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J= 2.6, 1.5 Hz), 7.58 (1H, ddd, J= 7.7, 1.5, 1.1 Hz), 8.57 (2H, d, J= 6.2 Hz).

15 参考例化合物 17-8 : 1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 87-89°C。

参考例化合物 17-9 : 1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 86-88°C。

参考例化合物 17-10 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタ

20 ノン

ジイソプロピルアミン(15 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50°Cに冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン(9.3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。1時間かき混ぜた後、N-[4-

25 (1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン(22 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化

合物11 g(收率 43 %)を得た。

融点 75-76°C。

参考例化合物17-11:1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 71-72°C。

5 参考例化合物17-12:1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 41-43°C。

参考例化合物17-13:1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 57-58°C。

参考例化合物17-14:2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン
10

融点 65-66°C。

参考例化合物17-15:2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン

融点 94-95°C。

15 参考例化合物17-16:1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
融点 110-111°C。

参考例化合物17-17:1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 81-83°C。

参考例化合物17-18

20 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50°Cに冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン(9.3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。1時間かき混ぜた後、N-

25 (3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン(19 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物13 g(收率 58 %)を得た。

融点 90-91℃。

参考例化合物 17-19 : 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 126-127℃。

5 参考例化合物 17-20 : 1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 114-115℃。

参考例化合物 17-21 : 1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 87-89℃。

10 参考例 18

参考例 17 に準じ、 γ -ピコリンの代わりに β -ピコリンを用いて、下記の参考例化合物 18-1 ~ 18-9 を合成した。

参考例化合物 18-1 : 1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン
油状物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.28 (2H, s), 7.18-7.49 (5H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.47-8.56 (2H, m).

参考例化合物 18-2 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン
油状物。

19 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.29 (2H, s), 7.25-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.7 Hz),
20 7.54-7.63 (2H, m), 7.90 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 1.5 Hz),
8.49-8.57 (2H, m).

参考例化合物 18-3 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

21 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.27 (2H, s), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.55-7.63 (1H, m), 7.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.46-8.53 (2H, m).

25 参考例化合物 18-4 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン
油状物。

26 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.18-7.47 (5H, m), 7.73 (1H, d,
 J = 7.7 Hz), 8.47-8.56 (2H, m).

参考例化合物 18-5 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.17-7.36 (1H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.50-8.56 (2H, m).

参考例化合物18-6 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

5 融点 72-74°C。

参考例化合物18-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.14 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J= 7.3, 4.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J= 8.1, 7.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J= 2.6, 1.8 Hz), 7.58-7.65 (2H, m), 8.50-8.55 (2H, m).

参考例化合物18-8 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (9H, s), 4.28 (2H, s), 7.22-7.31 (1H, m), 7.50 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.56-7.65 (1H, m), 7.96 (2H, d, J= 8.4 Hz), 8.48-8.55 (2H, m).

参考例化合物18-9 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.38 (6H, s), 4.27 (2H, s), 7.24-7.30 (2H, m), 7.58-7.63 (3H, m), 8.50-8.52 (2H, m).

20 参考例19

参考例1に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに4-ジメチルアミノ安息香酸エチルを用いて、下記の参考例化合物19を合成した。

参考例化合物19 : 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 189-192°C。

25 参考例20

1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン (29 mL) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を-78 °C に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (140 mL) を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (21 g) の無水テトラヒドロフ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

79

ン (50 mL) 溶液を加えた。反応混合物を-10°Cで30分間かき混ぜた。反応溶液を-78°C に冷却しN-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン(36 g)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で3時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さを 5 ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物 28 g(収率 66 %)を得た。

沸点 90-91 °C。

参考例 2.1

4-（メチルチオ）チオベンズアミド

10 4-メチルチオベンゾニトリル (12 g) を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (130 mL) に溶かした。この溶液にジチオリン酸 0,0-ジエチル (15 mL) を加え、混合物を室温で22時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。不溶物を濾過した後、濾液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さを酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 10 g (収率 67 %) を得た。

15 融点 176-178 °C。

参考例 2 2

ニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物22-1～22-33を合成した。

参考例化合物22-1：2-プロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 88-90°C。

参考例化合物22-2：2-プロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 164-166°C

参考例化合物22-3：2-プロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

20 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-4：2-プロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-5：2-プロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

25 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-6：2-プロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 96-98°C。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

81

参考例化合物 22-7 : 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 22-8 : 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 190-194°C。

参考例化合物 22-9 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 195-197°C。

参考例化合物 22-10 : 2-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

融点 157-159°C。

参考例化合物 22-11 : 2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

融点 178-181°C。

参考例化合物 22-12 : 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

融点 189-193°C。

参考例化合物 22-13 : 2-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

融点 183-186°C。

参考例化合物 22-14 : 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 22-15 : 2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
臭化水素酸塩

融点 111-113°C。

参考例化合物 22-16 : 2-ブロモ-1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 168-171°C。

参考例化合物 22-17 : 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

5 参考例化合物 22-18 : 2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 170-173°C。

参考例化合物 22-19 : 2-ブロモ-1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

10 融点 185-188°C。

参考例化合物 22-20 : 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

15 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン(10 g, 39 mmol)を酢酸(40 mL)に溶かし、臭素(2.0 mL, 39 mmol)を加えて80°Cで3時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 9.6 g(収率 81%)を得た。

融点 209-212°C。

参考例化合物 22-21 : 2-ブロモ-1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

20 融点 167-170°C。

参考例化合物 22-22 : 2-ブロモ-1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 158-161°C。

参考例化合物 22-23 : 2-ブロモ-1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

25 融点 153-155°C。

参考例化合物 22-24 : 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 22-25 : 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 190-194°C。

参考例化合物 22-26 : 2-ブロモ-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)

5 エタノン二臭化水素酸塩

融点 163-167°C。

参考例化合物 22-27 : 2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 174-175°C。

10 参考例化合物 22-28 : 2-ブロモ-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 196-199°C。

参考例化合物 22-29 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

15 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン(7.0 g, 31 mmol)を酢酸(35 mL)に溶かし、臭素(1.6 mL, 31 mmol)を加えて80°Cで3時間かき混ぜた。残さに酢酸エチルを加え、析出してくる粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 16 g(收率 96%)を得た。

融点 216-219°C。

20 参考例化合物 22-30 : 2-ブロモ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214°C。

参考例化合物 22-31 : 2-ブロモ-1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

25 融点 149-152°C。

参考例化合物 22-32 : 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 185-189°C。

参考例化合物 22-33 : 2-ブロモ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

84

) -2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 168-170℃。

参考例 2 3

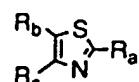
以下の表8～表31に記載の参考例化合物23-1～23-294及び23-29
5 5～23-349を、参考例8～12、特開昭61-10580号公報及びU.S.P. 4
，612, 321に記載の方法に準じて合成した。

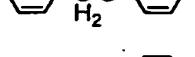
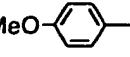
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

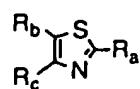
85

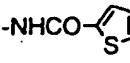
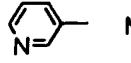
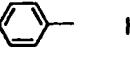
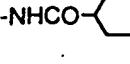
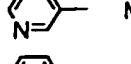
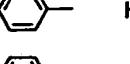
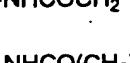
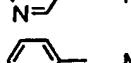
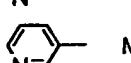
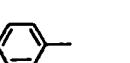
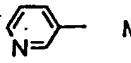
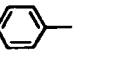
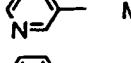
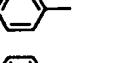
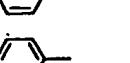
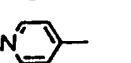
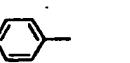
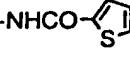
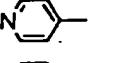
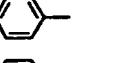
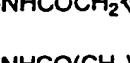
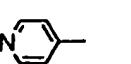
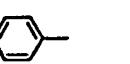
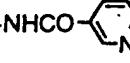
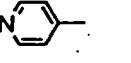
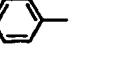
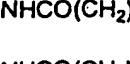
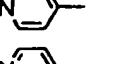
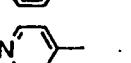
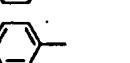
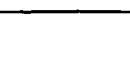
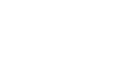
(表8)



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-1	-NHCO- 			HCl	260
23-2	-NHCO- 			HCl	244-246
23-3	-NHCO- 			HCl	255-256
23-4	-NHCO- 			HCl	275
23-5	-NHCO- 				233
23-6	-NHCOMe				218-220
23-7	-NHCOMe				218-220
23-8	-NHCO- 			2HCl	145-148
23-9	-NHCO- 				238
23-10	-NHCOCH ₂ - 				228-230
23-11	-NHCO(CH ₂) ₂ - 				215-217
23-12	-NHCO(CH ₂) ₂ Me				198-200
23-13	-NHCO(CH ₂) ₃ Me				205-206
23-14	-NHCO(CH ₂) ₄ Me				175-177
23-15	-NHCOCOMe ₃				219-220
23-16	-NHCO- 			HCl	268-270
23-17	-NHCO- 			HCl	243-246

〔表9〕

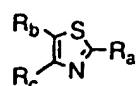


参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-18	-NHCO- 		MeO- 	HCl	237-239
23-19	-NHCO- 		MeO- 	HCl	220-223
23-20	-NHCOCH ₂ - 		MeO- 		184-185
23-21	-NHCO(CH ₂) ₂ 		MeO- 		214-216
23-22	-NHCO(CH ₂) ₂ Me		MeO- 		197-198
23-23	-NHCO(CH ₂) ₃ Me		MeO- 		188-190
23-24	-NHCO(CH ₂) ₄ Me		MeO- 		167-169
23-25	-NHCOCH ₃		MeO- 		245-246
23-26	-NHCO- 				237-238
23-27	-NHCO- 				240
23-28	-NHCO- 				240
23-29	-NHCOCH ₂ 				233-234
23-30	-NHCO(CH ₂) ₂ 				214-216
23-31	-NHCOCH ₃				206-208
23-32	-NHCO- 				247
23-33	-NHCO(CH ₂) ₂ Me				212-214
23-34	-NHCO(CH ₂) ₃ Me				232-234
23-35	-NHCO(CH ₂) ₄ Me				245-246

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

〔表10〕

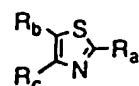


参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-36	-NHCO-			219-220
23-37	-NHCOCH ₂ Me		MeO-	254-256
23-38	-NHCO-		MeO-	255-257
23-39	-NH ₂		Cl-	278-280
23-40	-NHCOMe		Cl-	266-268
23-41	-NHCOCH ₂ Me		Cl-	241-242
23-42	-NH ₂		Me-	286-288
23-43	-NHCOMe		Me-	260-261
23-44	-NHCOCH ₂ Me		Me-	226-227
23-45	-NHCOMe		Cl-	217-219
23-46	-NHCOCH ₂ Me		Cl-	228-229
23-47	-NHCOMe		Me-	235-236
23-48	-NHCOCH ₂ Me		Me-	239-241
23-49	-NHCOMe		Cl-	290-293
23-50	-NHCOCH ₂ Me		Cl-	289-290
23-51	-NHCOMe		Me-	287-289

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

〔表11〕



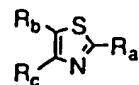
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-52	-NHCOCH ₂ Me			258-260
23-53	-NHCOMe			317-320
23-54	-NHCOCH ₂ Me			257-259
23-55	-NHCOMe			308-309
23-56	-NHCOCH ₂ Me			249-250
23-57	-NH ₂			228-230
23-58	-NH ₂			231-232
23-59	-NH ₂			256-258
23-60	-NH ₂			255-258
23-61	-NH ₂			>300
23-62	-NH ₂			296-298
23-63	-N=C(Me)NMe ₂			129-131
23-64	-NHCOMe			282-284
23-65	-NHCOMe			236-239
23-66	-NHCOCH ₂ Me			222-224
23-67	-NHCO 			236-239

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

89

〔表12〕



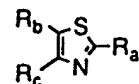
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-68	-NHCOMe			234-236
23-69	-NHCOCH ₂ Me			237-239
23-70	-NHCO-			220-222
23-71	-NHCOMe			294-297
23-72	-NHCOCH ₂ Me			267-269
23-73	-N(CH ₂ Me)COMe			143-144
23-74	-N((CH ₂) ₄ Me)COMe			111-113
23-75	-N(CH ₂ -)COMe			162-164
23-76	-NH ₂			206-209
23-77	-NH ₂			232-234
23-78	-NH ₂			236-239
23-79	-NH ₂			232-235
23-80	-NH-			287-289
23-81	-NHCO-			330-333
23-82	-NHCO-			292-294

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

90

〔表13〕



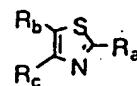
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-83	-NHCO-		MeO-	346-348
23-84	-NHCO-		MeO-	308-310
23-85	-NH ₂		HO-	323-326
23-86	-NHCOMe			259-261
23-87	-NHCOMe			292-293
23-88			MeO-	161-163
23-89	-NH ₂			235-237
23-90	-NHCOMe		MeCOO-	254-257
23-91	-NHCOCH ₂ -		MeO-	274-277
23-92	-NHCOMe			237-239
23-93	-NHCOMe		HO-	285-287
23-94	-NH ₂			235-238
23-95	-NHCOMe			272-274
23-96	-NH ₂			213-215
23-97	-NHCOMe			259-261
23-98	-NHCO(CH ₂) ₄ Cl		MeO-	228-229

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

91

〔表14〕



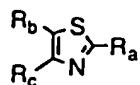
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-99	-NHCOMe			254-257
23-100				159-160
23-101				278-281
23-102				295-297
23-103				262-264
23-104				266-269
23-105	-NHCOCHMe ₂			227-230
23-106	-NHCOCHMe ₃			254-256
23-107	-NHCOCH ₂ CHMe ₂			261-262
23-108	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me			215-219
23-109	-NH ₂			285-288
23-110	-NHCOMe			294-295
23-111	-NHCOMe			206-209
23-112	-NHCOMe			201-203
23-113	-NHCOMe			210-212
23-114	-NHCO(CH ₂) ₃ Cl			191-194

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

92

〔表15〕



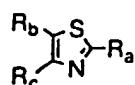
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-115				133-135
23-116				223-225
23-117				351-352
23-118				265-267
23-119				248-250
23-120				295-297
23-121				261-264
23-122				334-336
23-123				267-269
23-124				218-219
23-125				248-250
23-126				273-275
23-127				295-296
23-128				284-286
23-129				289-291

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

93

〔表16〕

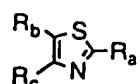


参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-130	-NHCOCHMe ₂	N(=C)c6ccncc6-	Me ₂ CH-		284-285
23-131	-NHCOCMe ₃	N(=C)c6ccncc6-	Me ₂ CH-		293-295
23-132	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me	N(=C)c6ccncc6-	Me ₂ CH-		287-288
23-133	-NH ₂	N(=C)c6ccncc6-	Me		242-244
23-134	-NH ₂	N(=C)c6ccncc6-	Me ₂ N-		309-311
23-135	-CH ₂ COOCH ₂ Me	N(=C)c6ccncc6-	MeO-	HCl	150-152
23-136	-CH ₂ NHCO-	N(=C)c6ccncc6-	MeO-		150-151
23-137	-NHCOMe	N(=C)c6ccncc6-	Me ₃ C-		280-281
23-138	-NHCOCHMe ₂	N(=C)c6ccncc6-	Me ₃ C-		303-304
23-139	-NHCOCMe ₃	N(=C)c6ccncc6-	Me ₃ C-		317-319
23-140	-NHCOMe	N(=C)c6ccncc6-			342-345
23-141	-NHCOCHMe ₂	N(=C)c6ccncc6-			297-298
23-142	-NHCOCMe ₃	N(=C)c6ccncc6-			313-315
23-143	-NH ₂	N(=C)c6ccncc6-	Me ₃ C-		254-257
23-144	-NH ₂	N(=C)c6ccncc6-			261-264
23-145	-CH ₂ COOH	N(=C)c6ccncc6-	MeO-		135-137
23-146	-CH ₂ CONHMe	N(=C)c6ccncc6-	MeO-		129-130

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

〔表17〕



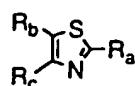
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-147	-Me		MeO- 	132-133
23-148	-NHCOMe		Me(CH ₂) ₂ - 	256-258
23-149	-NHCOCHMe ₂		Me(CH ₂) ₂ - 	269-272
23-150	-NHCO- 		Me(CH ₂) ₂ - 	240-242
23-151	-NHCOMe		Me(CH ₂) ₃ - 	259-261
23-152	-NHCOMe		Me(CH ₂) ₅ - 	237-239
23-153	-NHCOMe		CF ₃ O- 	296-298
23-154	-NHCOCHMe ₂		CF ₃ O- 	285-286
23-155	-NHCOCF ₃		MeO- 	260-262
23-156	-NHCONHCH ₂ Me		MeO- 	224-226
23-157	-NHCONHCH ₂ Me		Me ₂ CH- 	181-183
23-158	-NH ₂		Me(CH ₂) ₂ - 	240-242
23-159	-NH ₂		Me(CH ₂) ₃ - 	204-206
23-160	-NH ₂		Me(CH ₂) ₅ - 	178-179
23-161	-NH ₂		CF ₃ O- 	262-264
23-162	-COOH		MeO- 	141-143
23-163	-NHCOCH ₂ Me		Me ₃ C- 	295-297
23-164	-NHCO- 		Me ₃ C- 	292-294
23-165	-NHCO- 		Me ₃ C- 	326-328

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

95

〔表18〕



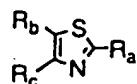
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-166	-NHCO-		Me ₃ C-	326-329
23-167	-NHCOCH ₂ -		Me ₃ C-	277-279
23-168	-NHCO-		Me ₃ C-	309-311
23-169	-NHCONHCH ₂ Me		Me ₃ C-	289-292
23-170	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me		Me ₃ C-	212-214
23-171	-NHCOCH ₂ OMe		Me ₃ C-	248-249
23-172	-NHCOMe		Me ₃ C-	228-230
23-173	-NHCOCH ₂ Me		Me ₃ C-	244-246
23-174	-NHCOCHMe ₂		Me ₃ C-	228-229
23-175	-NHCOCH ₂ -		Me ₃ C-	204-206
23-176	-NHCO-		Me ₃ C-	216-218
23-177	-NHCO-		Me ₃ C-	218-220
23-178	-NHCO-		Me ₃ C-	251-253
23-179	-NHCO-		Me ₃ C-	271-273
23-180	-NHCONHCH ₂ Me		Me ₃ C-	302-305
23-181	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me		Me ₃ C-	190-192
23-182	-NH ₂		Me ₃ C-	239-241
23-183	-NH ₂		CF ₃ -	304-306

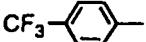
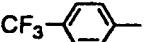
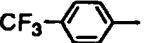
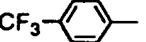
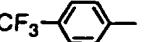
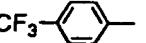
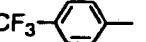
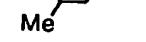
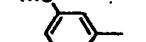
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

96

〔表19〕



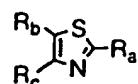
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-184	-NHCOMe			328-330
23-185	-NHCOCH ₂ Me			284-286
23-186	-NHCOCHMe ₂			274-275
23-187	-NHCOCH ₂ 			295-296
23-188	-NHCO 			254-255
23-189	-NHCO 			272-273
23-190	-NHCO 			262-264
23-191	-NHCO 			263-264
23-192	-NHCONHCH ₂ Me			206-207
23-193	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me			208-210
23-194	-NHCOCH ₂ Me			291-293
23-195	-NHCOCHMe ₂			270-272
23-196	-NHCOCH ₂ 			226-229
23-197	-NHCO 			285-286
23-198	-NHCO 			275-278

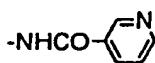
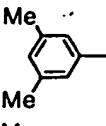
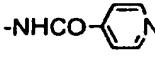
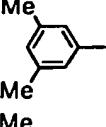
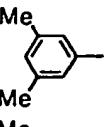
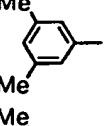
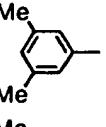
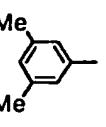
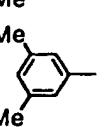
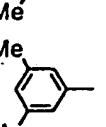
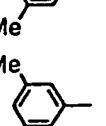
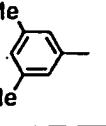
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

97

〔表20〕



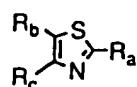
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-199	-NHCO- 			267-270
23-200	-NHCO- 			302-304
23-201	-NHCONHCH ₂ Me			202-203
23-202	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me			128-130
23-203	-NHCOCH ₂ OMe			220-222
23-204	-NH ₂			237-240
23-205	-NHCOMe			288-289
23-206	-NHCOCH ₂ Me			292-293
23-207	-NHCOCHMe ₂			253-254
23-208	-NHCOCH ₂ - 			235-238

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

98

[表 2 1]



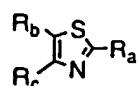
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-209	-NHCO-C ₆ H ₄ -				300-301
23-210	-NHCO-C ₆ H ₄ -				277-278
23-211	-NHCO-C ₆ H ₄ -				278-280
23-212	-NHCONHCH ₂ Me				220-224
23-213	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me				204-206
23-214	-COOCH ₂ Me				149-150
23-215	-NHCOCH ₂ NMe ₂				230-231
23-216	-NH ₂				167-169
23-217	-NHCOMe				195-197
23-218	-NHCOMe				266-270
23-219	-NH ₂				181-185
23-220	-NHCOMe				239-244
23-221	-NHCOMe			HCl	237-242
23-222					248-250

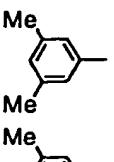
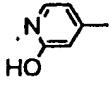
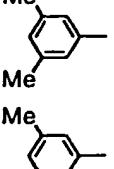
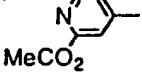
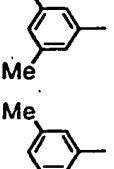
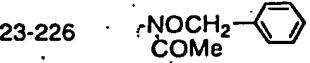
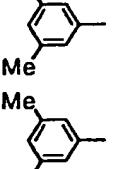
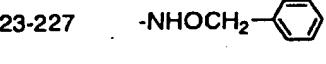
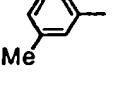
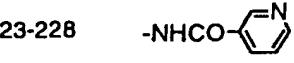
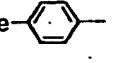
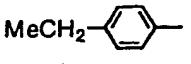
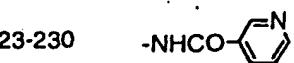
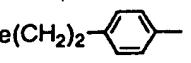
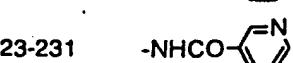
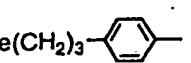
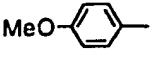
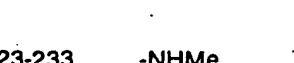
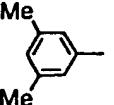
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

99

〔表22〕



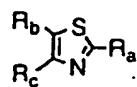
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-223	-NHCOCH ₂ OH				243-245
23-224	-NHCOMe				371-373
23-225	-NHCOMe				350-351
23-226					156-157
23-227					171-172
23-228					276-278
23-229					276-277
23-230					250-251
23-231					241-242
23-232				HCl	219-222
23-233					226-227

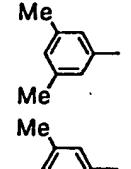
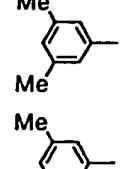
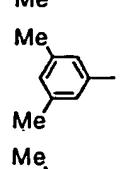
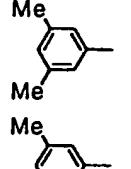
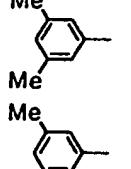
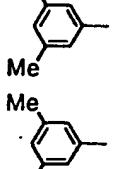
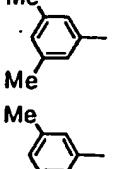
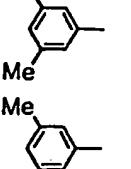
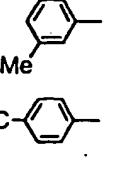
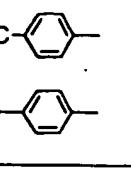
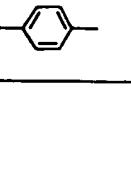
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

100

〔表23〕



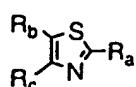
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-234	-NMeCOMe				171-174
23-235	-NMeCOMe			HCl	189-193
23-236	-NMeCO- 				210-214
23-237	-NMeCO- 			HCl	210-214
23-238	-NMeCO- 				212-214
23-239	-NMeCO- 			2HCl	206-210
23-240	-NHCO- 			HCl	285-287
23-241	-NHCO- 			2HCl	264-269
23-242	-NHCH ₂ Me				179-182
23-243	-NHCO- 			2HCl	327-329
23-244	-NHCO- 				293-295

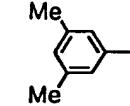
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

101

〔表24〕



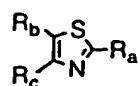
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-245	-NHCO- 		Me ₃ C- 		245-247
23-246	-NHCO- 		Me- 		269-270
23-247	-NHCO- 		Me ₃ C- 		171-173
23-248	-NMeCO- 		MeO- 		141-142
23-249	-NMeCO- 		MeO- 	HCl	194-196
23-250	-NMeCO- 		MeO- 		144-145
23-251	-NMeCO- 		MeO- 	2HCl	175-178
23-252	-NCO <i>Me</i> CH ₂ Me		MeO- 	HCl	184-187
23-253	-NCO- CH ₂ Me		MeO- 		128-130
23-254	-NCO- CH ₂ Me		MeO- 	HCl	149-151
23-255	-NCO- CH ₂ Me		MeO- 		144-145
23-256	-NCO- CH ₂ Me		MeO- 	2HCl	151-154
23-257	-NMeCOMe		Me ₃ C- 		186-188

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

102

〔表25〕



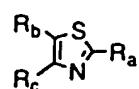
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-258	-NMeCOMe		Me ₃ C-	HCl	189-191
23-259	-NMeCO-		Me ₃ C-		204-206
23-260	-NMeCO-		Me ₃ C-	HCl	202-203
23-261	-NMeCO-		Me ₃ C-		136-138
23-262	-NMeCO-		Me ₃ C-	2HCl	169-171
23-263	-NCOMe CH ₂ Me		Me ₃ C-		182-183
23-264	-NCOMe CH ₂ Me		Me ₃ C-	HCl	184-185
23-265	-NCO- CH ₂ Me		Me ₃ C-		222-224
23-266	-NCO- CH ₂ Me		Me ₃ C-	HCl	219-222
23-267	-NCO- CH ₂ Me		Me ₃ C-		159-160
23-268	-NCO- CH ₂ Me		Me ₃ C-	2HCl	159-191
23-269	-NHCH ₂ Me		MeO-		175-176
23-270	-NHMe		Me ₃ C-		286-289
23-271	-NHCH ₂ Me		Me ₃ C-		223-225

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

103

〔表26〕



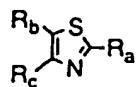
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	附加物	融点 / °C
23-272	-NCO <i>Me</i> CH ₂ <i>Me</i>				159-161
23-273	-NCO <i>Me</i> CH ₂ <i>Me</i>			HCl	179-184
23-274	-NCO- CH ₂ <i>Me</i>				178-182
23-275	-NCO- CH ₂ <i>Me</i>				174-178
23-276	-NH(CH ₂) ₂ <i>Me</i>				177-180
23-277	-NCO <i>Me</i> (CH ₂) ₂ <i>Me</i>				130-132
23-278	-NCO- (CH ₂) ₂ <i>Me</i>				138-140
23-279	-NCO- (CH ₂) ₂ <i>Me</i>				130-131
23-280	-NH(CH ₂) ₃ <i>Me</i>				165-168
23-281	-NHCH ₂ - -				186-188
23-282	-NCH ₂ - -				193-195
23-283	-NH- -				230-234

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

104

〔表27〕



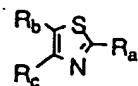
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-284	-N-C(=O)-C ₆ H ₄ -N(CO ₂ Me)	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -Me	183-187
23-285	-NCO-CH ₂ -CH ₂ -Me	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	137-138
23-286	-NCO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₂ -Me	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	144-146
23-287	-NCO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₂ -Me	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	131-132
23-288	-NCO-CH(Me)-CH ₂	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	122-124
23-289	-NCO-CH ₂ -CH ₂ -Me	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	142-144
23-290	-NH-CH ₂ -CH ₂ -Me	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	141-142
23-291	-NH-CH(Me)-CH ₂	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	161-163
23-292	-NH-CH ₂ -CH ₂ -Me	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	188-191
23-293	-NHCO-C ₆ H ₄ -SO ₃ H	-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -O-Me	131-132
23-294	-NHCO-CH ₂	O-C ₆ H ₄ -N	-C ₆ H ₄ -Me	332-334

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

105

〔表28〕



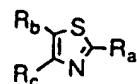
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-295	-NCOCH=CH ₂		MeO-	236-238
23-296	-NHCONH-		MeO-	217-219
23-297	-NHCONH-		Me ₃ C-	296-298
23-298	-NHCO--CO ₂ Me		MeO-	304-306
23-299	-NHCO--CO ₂ H		MeO-	332-335
23-300	-SMe		MeO-	127-128
23-301	-SMe		Me ₃ C-	125-126
23-302	-SMe		Me Me-	142-144
23-303	-SOMe		MeO-	169-170
23-304	-SOMe		Me ₃ C-	184-185
23-305	-SOMe		Me Me-	199-201
23-306	-SO ₂ Me		MeO-	211-212
23-307	-SO ₂ Me		Me ₃ C-	215-217
23-308	-SO ₂ Me		Me Me-	205-207
23-309	-SMe		F-	115-118
23-310	-SMe		Cl-	147-149
23-311	-SOMe		F-	186-188
23-312	-SOMe		Cl-	187-189

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

106

[表 29]



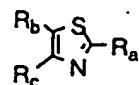
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-313					191-194
23-314					202-204
23-315					167-169
23-316				HCl	267-269
23-317					227-229
23-318					185-187
23-319					247-250
23-320					179-183
23-321				HCl	232-236
23-322					234-235
23-323					233-234
23-324					175-176
23-325					221-222

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

107

(表30)



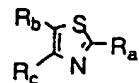
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-326	-	-	-	159-161
23-327	-	-	-	161-164
23-328	-	-	-	194-196
23-329	-NHCOCH ₂ OH	-	-	228-230
23-330	-NHCOCH ₂ OH	-	-	261-263
23-331	-NHCO-	-	-	386-389
23-332	-NHCO-	-	-	300-303
23-333	-NHCO-	-	-	393-395
23-334	-NCO-	-	-	123-125
23-335	-NCO-	-	-	161-163
23-336	-NH(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ Me	-	-	161-162
23-337	-NHCO-	-	-	347-349
23-338	-NCO-	-	-	166-167

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

108

(表3 1)



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-339	-NCO-	-N(CO ₂ CH ₂ Me)-	-N(CO ₂ CH ₂ Me)-	146-147
23-340	-NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ Me	-N(CO ₂ CH ₂ Me)-	-N(CO ₂ CH ₂ Me)-	142-143
23-341	-NHCO-	-N(CO ₂ Me)-	-N(CO ₂ Me)-	253-256
23-342	-NHCO-	-N(CO ₂ H)-	-N(CO ₂ H)-	350-353
23-343	-NHCO-	-N(CO ₂ Na)-	-N(CO ₂ Na)-	257-261
23-344	-NHCO-	-N(CO ₂ Cl)-	-N(CO ₂ Cl)-	276-279
23-345	-NHCO-	-N(CO ₂ OH)-	-N(CO ₂ OH)-	303-304
23-346	-NH(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ -	-N(CO ₂ CH ₂ CH ₂)-	-N(CO ₂ CH ₂ CH ₂)-	149-150
23-347	-NHCONH-	-N(CO ₂ CH ₂ CH ₂)-	-N(CO ₂ CH ₂ CH ₂)-	175-177
23-348	-NHCO-	-N(CO ₂ CH ₂ CH ₂)-CO ₂ Me	-N(CO ₂ CH ₂ CH ₂)-CO ₂ Me	272-274
23-349	-NHCO-	-N(CO ₂ CH ₂ CH ₂)-CO ₂ H	-N(CO ₂ CH ₂ CH ₂)-CO ₂ H	341-343

参考例 23-128

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

5 (0.50 g, 1.78 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.51 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.21 g, 2.67 mmol) を加え、80°C で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.17 g (収率 29%) を得た。

10 融点 284-286°C。

参考例 23-133

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (5.0

g, 13 mmol) とチオ尿素 (1.0 g, 14 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、トリ15 エチルアミン (1.9 mL, 14 mmol) を滴下し、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶して表題化合物 2.0 g (7.2 mmol, 収率 55%) を得た。

融点 242-244°C。

参考例 23-137

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]

アミン (0.40 g, 1.29 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.39 mmol) の25 N,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.15 g, 1.94 mmol) を加え、80°C で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 50%) を得た。

融点 280-281°C。

参考例 23-143

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]

アミン

2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素
5 酸塩(5.0 g, 12 mmol)とチオ尿素(0.95 g, 13 mmol)のアセトニトリル(60 mL)溶液に、トリエチルアミン(1.8 mL, 13 mmol)を滴下し、3時間還流した。溶媒を減圧
留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得
られた粗結晶をエタノールより再結晶して表題化合物 2.6 g (8.4 mmol, 収率 69%)
を得た。

10 融点 254-257°C。

参考例 23-164

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
]ベンズアミド

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
15 アミン(0.50 g, 1.62 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.05 g, 0.39 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(5 mL)溶液に、塩化ベンゾイル(0.15 g, 1.94 mmol)を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 66%)を得た。

20 融点 292-294°C。

参考例 23-165

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
]ニコチニアミド

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]
25 アミン(0.50 g, 1.62 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.06 g, 0.49 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(5 mL)溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩(0.43 g, 2.42 mmol)を加え、70°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.49 g (収率 73%)を得た。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

111

融点 326-328°C。

参考例 23-168

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド

5 [4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.49 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.32 g, 2.42 mmol) を加え、70°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.43 g (収率 66%) を得た。

融点 309-311°C。

参考例 23-194

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロピオニアミド

15 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化プロピオニル (0.18 g, 1.96 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 67%) を得た。

融点 291-293°C。

参考例 23-195

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロピオニアミド

25 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.8 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化2-メチルプロピオニル (0.20 g, 1.91 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから

再結晶して表題化合物 0.52 g (收率 83%) を得た。

融点 270-272°C。

参考例 23-196

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-フェニルアセトアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、塩化2-フェニルアセチル (0.32 g, 2.0 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.33 g (收率 46%) を得た。

融点 226-229°C。

参考例 23-197

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.30 g, 2.15 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.18 g (收率 26%) を得た。

融点 285-286°C。

参考例 23-198

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.33 g, 2.47 mmol) を加え、70°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出し

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

113

た固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

融点 275-278°C。

参考例 23-199

5 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.52 g, 1.9 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (0.51 g, 2.86 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 61%) を得た。

融点 267-270°C。

参考例 23-200

15 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソニコチンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化イソニコチノイル塩酸塩 (0.48 g, 2.72 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.22 g (収率 32%) を得た。

融点 302-304°C。

参考例 23-201

25 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-エチルウレア

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、イソシアノ酸エチル (0.20 g, 2.8 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリ

ウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.27 g (收率 42%) を得た。

融点 202-203°C。

参考例 23-202

5 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-プロピルウレア

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、イソシアニ酸プロピル (0.23 g, 2.67 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (收率 33%) を得た。

融点 128-130°C。

参考例 23-246

15 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピラジンカルボキサミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.8 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ピラジンカルボニル (0.44 g, 2.7 mmol) を加え、70°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (收率 59%) を得た。

融点 269-270°C。

参考例 24

1-ブロモ-3-エチルベンゼン

25 3-エチルアニリン (10.0 g, 82.5 mmol) の50%硫酸水溶液 (43.6 g) に0°Cで亜硝酸ナトリウム (6.83 g, 99.0 mmol) の水溶液 (16.5 mL) を30分かけて滴下した。得られた反応混合物を0°Cで45分間かき混ぜた。このジアソニウム塩の溶液を、ゆるやかに加熱還流している臭化銅(I) (12.4 g, 86.6 mmol) の48%臭化水素酸溶液 (82.5 mL) に少しづつ加えた。加えた後、反応混合物を30分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷やして工

ーテルで抽出した。抽出液を1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、ろ過、乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20:1)で精製して表題化合物6.13 g(收率 40 %)を得た。
油状物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m).

参考例2 5

参考例2 4に準じ、3-エチルアニリンの代わりに、3-(1-メチルエチル)アニリンを用いて下記の参考例化合物2 5を合成した。

10 参考例化合物2 5 : 1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン
油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.77-2.99 (1H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.37 (1H, s).

参考例2 6

15 3-エチル安息香酸

アルゴン雰囲気下、1-ブロモ-3-エチルベンゼン(5.1 g, 28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(45 mL)を、マグネシウム片(0.74 g, 31 mmol)のテトラヒドロフラン混合物(5.0 mL)に滴下し、そのまま30分間かき混ぜた。粉碎したドライアイスに反応混合物を加えてそのまま1時間かき混ぜた。反応混合物に1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 5:1)で精製して表題化合物3.87 g(收率 93 %)を得た。
油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.73 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.34-7.50 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m).

25 参考例2 7

参考例2 6に準じ、1-ブロモ-3-エチルベンゼンの代わりに、1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン、1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチルベンゼンを用いて下記の参考例化合物2 7-1及び2 7-2を合成した。

参考例化合物2 7-1 : 3-(1-メチルエチル)安息香酸

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (6H, d, J= 7.0 Hz), 2.98-3.06 (1H, m), 7.38-7.54 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

参考例化合物 27-2 : 4-フルオロ-3-メチル安息香酸

5 融点 165-167°C.

参考例 28

3-エチルベンゾイルクロリド

3-エチル安息香酸(9.40g, 62.6 mmol)を0°Cで塩化チオニル(45mL)にゆっくり加え、N, N-ジメチルホルムアミド(3滴)を滴下した。得られた反応混合物をそのまま2時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 29

参考例 28 に準じ、3-エチル安息香酸の代わりに、3-(1-メチルエチル)安息香酸、4-フルオロ-3-メチル安息香酸、4-シクロヘキシル安息香酸を用いて下記の参考例化合物 29-1 ~ 29-3 を合成した。

15 参考例化合物 29-1 : 3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 29-2 : 4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 29-3 : 4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド

20 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 30

参考例 14 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド、3-エチルベンゾイルクロリド、3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド、4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド、3-フルオロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 30-1 ~ 30-7 を合成した。

参考例化合物 30-1 : N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.20 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.56-2.67

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

117

(2H, m), 7.61 (1H, t, J= 7.7 Hz), 7.81 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.21 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.30 (1H, s).

参考例化合物 30-2 : N-(3,5-ジクロロベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.1 Hz), 2.19 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.57 (1H, t, J= 5.5 Hz), 2.57-2.70 (1H, m), 7.54 (1H, t, J= 1.8 Hz), 7.88 (2H, d, J= 1.8 Hz).

参考例化合物 30-3 : N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.14 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.52-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

参考例化合物 30-4 : N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン
油状物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.9 Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.7 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 2.87-3.10 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m), 7.84 (1H, dt, J= 7.0, 1.8 Hz), 7.91 (1H, s).

参考例化合物 30-5 : N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.4 Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.4 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.61 (2H, m), 7.06 (1H, t, J= 8.8 Hz), 7.81-7.90 (2H, m).

参考例化合物 30-6 : N-(4-シクロヘキシリルベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.54 (7H, m), 1.67-1.89 (6H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.2 Hz), 2.52-2.60 (3H, m), 7.28 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J= 8.3 Hz).

参考例化合物 30-7 : N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン
油状物。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.16 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.52-2.68 (2H, m), 7.25 (1H, ddd, J= 8.4, 2.6, 1.1 Hz), 7.43 (1H, ddd, J= 8.1, 7.7, 5.5

Hz), 7.69 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.5 Hz), 7.81 (1H, ddd, J= 7.7, 1.5, 1.1 Hz).

参考例 3 1

参考例 1 6 に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジクロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-シクロヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 3 1-1～3 1-7 を合成した。

参考例化合物 3 1-1 : 2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.33 (2H, s), 7.21 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 8.4, 7.7 Hz), 7.87 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.18 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.26 (1H, s), 8.59 (2H, d, J= 6.0 Hz).

参考例化合物 3 1-2 : 1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
融点 163-164°C。

参考例化合物 3 1-3 : 1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
融点 102-103°C。

参考例化合物 3 1-4 : 1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン
融点 50-52°C。

参考例化合物 3 1-5 : 1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
融点 86-88°C。

参考例化合物 3 1-6 : 1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32-1.52 (5H, m), 1.77-1.89 (5H, m), 2.58 (1H, m), 4.26 (2H, s), 7.20 (2H, d, J= 6.3 Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J= 8.4 Hz), 8.56 (2H, d, J= 6.3 Hz).

参考例化合物 3 1-7 : 1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
非晶状粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.33 (1H, ddd, J= 8.1,

2.6, 1.1 Hz), 7.49 (1H, ddd, J = 8.1, 7.7, 5.5 Hz), 7.68 (1H, ddd, J = 9.5, 2.6, 1.5 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 7.7, 1.5, 1.1 Hz), 8.58 (2H, d, J = 6.2 Hz).

参考例 3 2

参考例 1 7 に準じ、 γ -ピコリンの代わりに2,4-ルチジン、 γ -コリジンを用いて
5 、下記の参考例化合物 3 2-1～3 2-4 を合成した。

参考例化合物 3 2-1 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン
融点 56-57°C。

参考例化合物 3 2-2 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン

10 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.98-7.10 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.60 (2H, s), 8.42-8.45 (1H, m).

参考例化合物 3 2-3 : 2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

15 融点 46-48°C。

参考例化合物 3 2-4 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン

融点 135-136°C。

参考例 3 3

20 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン。

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン(20 g, 97 mmol)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78°Cに冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(140 mL, 0.23 mol)を滴下した。滴下終了後室温で30分間かき混ぜた後
25 、-78°Cに冷却した。N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン(25 g, 0.13 mol)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)及びイソプロピルエーテル(300 mL)を加え、得られた粗結晶をろ取した。この粗結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶することにより表題化合物23 g (収率 69 %)を得た。

融点 187-190°C。

参考例 3 4

参考例 3 3 に準じ、N-(4-メトキシベンゾイル) プロピレンイミンの代わりにN-(3-メチルベンゾイル) プロピレンイミン、N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) プロピレンイミンを
5 それぞれ用いて、下記の参考例化合物 3 4-1 及び 3 4-2 を合成した。

参考例化合物 3 4-1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル) エタノン

融点 144-146°C。

参考例化合物 3 4-2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3, 5-10 ジメチルフェニル) エタノン

融点 133-136°C。

参考例 3 5

2-フルオロ-4-メチルピリジン

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 33巻, 1667-1675頁, 1990年に記載の方法に準じて合成した。

沸点 82-86°C (10kPa)。

参考例 3 6

2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル) エタノン

20 アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(44 mL, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78°Cに冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(190 mL, 0.31 mol)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いて2-フルオロ-4-メチルピリジン(34.5 g, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を加えた。反応混合物を-10°Cで30分間かき混ぜた。反応溶液を-78°Cに冷却しN-(3-メチルベンゾイル) プロピレンイミン(52 g, 0.30 mol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残さをイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物35 g(収率 52 %)を得た。

融点 66-67°C。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

121

参考例3 7

参考例3 6に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例化合物3 7を合成した。

参考例化合物3 7：2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン

5 油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.86 (1H, s); 7.03-7.19 (2H, m), 7.31-7.59 (3H, m), 8.18 (1H, d, J= 5.6 Hz).

参考例3 8

参考例2 1に準じ、4-メチルチオベンゾニトリルの代わりに、2-メチルベンゾニトリル、3-メチルベンゾニトリル、4-メチルベンゾニトリル、2-クロロベンゾニトリル、3-クロロベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル、3-メトキシベンゾニトリル、4-メトキシベンゾニトリル、2-フルオロベンゾニトリル、3-フルオロベンゾニトリル、4-フルオロベンゾニトリル、4-ニトロベンゾニトリル、ピペロニロニトリル、3-メトキシカルボニルベンゾニトリル、4-メトキシカルボニルベンゾニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル、ヘキサンニトリル、3-フェニルプロピオニトリル、4-フェニルブチロニトリルをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物3 8-1～3 8-21を合成した。

参考例化合物3 8-1：2-メチル(チオベンズアミド)

油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 6.88 (1H, br s), 7.06-7.23 (3H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.88 (1H, br s).

参考例化合物3 8-2：3-メチル(チオベンズアミド)

融点 88-89°C。

参考例化合物3 8-3：4-メチル(チオベンズアミド)

25 融点 172-174°C。

参考例化合物3 8-4：2-クロロチオベンズアミド

融点 58-59°C。

参考例化合物3 8-5：3-クロロチオベンズアミド

融点 114-115°C。

参考例化合物 38-6 : 4-クロロチオベンズアミド

融点 130-131°C。

参考例化合物 38-7 : 3-メトキシチオベンズアミド

油状物

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 7.76 (1H, br s).

参考例化合物 38-8 : 4-メトキシチオベンズアミド

融点 148-149°C。

参考例化合物 38-9 : 2-フルオロチオベンズアミド

10 融点 113-114°C。

参考例化合物 38-10 : 3-フルオロチオベンズアミド

融点 151-152°C。

参考例化合物 38-11 : 4-フルオロチオベンズアミド

融点 156-157°C。

15 参考例化合物 38-12 : 4-ニトロチオベンズアミド

融点 159-160°C。

参考例化合物 38-13 : チオピペロニルアミド

融点 188-189°C。

参考例化合物 38-14 : 3-メトキシカルボニルチオベンズアミド

20 融点 140-141°C。

参考例化合物 38-15 : 4-メトキシカルボニルチオベンズアミド

融点 191-192°C。

参考例化合物 38-16 : チオブチルアミド

油状物

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.72-1.93 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.02 (1H, br s), 7.77 (1H, br s).

参考例化合物 38-17 : チオイソブチルアミド

油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 2.79-2.96 (1H, m), 6.99 (1H, br s),

7.71 (1H, br s).

参考例化合物38-18：チオバレルアミド

油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7 Hz), 6.92 (1H, br s), 7.73 (1H, br s).

参考例化合物38-19：ヘキサンチオアミド

油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, t, J= 6.9 Hz), 1.22-1.45 (4H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.5 Hz), 7.05 (1H, br s), 7.91 (1H, br s).

参考例化合物38-20：3-フェニル（チオプロピオンアミド）

融点 83-84℃。

参考例化合物38-21：4-フェニル（チオブチルアミド）

融点 60-61℃。

参考例39

参考例6に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン、1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物39-1～39-13を合成した。

参考例化合物39-1：2-プロモ-2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 39-2 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 253-254°C

参考例化合物 39-3 : 2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 146-148°C。

参考例化合物 39-4 : 2-ブロモ-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 143-144°C。

10 参考例化合物 39-5 : 2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214°C。

参考例化合物 39-6 : 2-ブロモ-1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

15 融点 189-191°C。

参考例化合物 39-7 : 2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 191-194°C。

参考例化合物 39-8 : 2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 39-9 : 2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

25 参考例化合物 39-10 : 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 144-146°C。

参考例化合物 39-11 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 39-12 : 2-プロモ-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

5 参考例化合物 39-13 : 2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 208-212°C。

参考例 40

2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

10 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン(0.36 g, 1.1 mmol)の酢酸(5 mL)溶液に臭素(0.058 mL, 1.1 mmol)を加え、混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残さをイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 0.44 g(收率 82%)を得た。

15 非晶状粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.99-7.03 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J= 6.6, 1.8 Hz), 8.02-8.07 (2H, m), 8.20 (1H, d, J= 6.6 Hz), 8.70 (2H, d, J= 1.8 Hz), 11.02 (1H, br s).

参考例 41

20 参考例 40 に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンの代わりに、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン及び2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 41-1 及び 41-2 を合成した。

25 参考例化合物 41-1 : 2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩
未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 41-2 : 2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 4 2

エチル (4-フェニル-1-ピペラジン)カルボチオイルカルバマート

エチル イソチオシアナトホルマート(8.1 g, 62 mmol)のアセトン(30 mL)溶液に1-
5 フェニルピペラジン(10 g, 62 mmol)を加え、混合物を1時間加熱還流させた。反応混
合物を濃縮し、粗結晶を酢酸エチルで再結晶して、表題化合物 13 g(收率 73%)を得た

。

融点 134-135°C。

参考例 4 3

10 4-フェニル-1-ピペラジンカルボチオアミド

エチル (4-フェニル-1-ピペラジン)カルボチオイルカルバマート(13 g, 44
mmol)を濃塩酸(44 mL)に加え、混合物を80°Cで2時間かき混ぜた。反応混合物を8N-水
酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、結晶をろ取した。結晶を水で洗浄し乾燥して、
表題化合物 6.1 g(收率 63%)を得た。

15 融点 178-179°C。

参考例 4 4

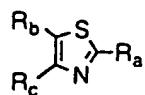
以下の表3 2～表4 2に記載の参考例化合物 4 4-1～4 4-1 2 9を、参考例 8
～1 2、参考例 4 4-1、特開昭 6 1-1 0 5 8 0号公報及びU S P 4, 6 1 2,
3 2 1に記載の方法に準じて合成した。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

127

(表32)



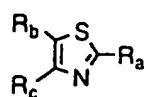
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-1				135-137
44-2				267-269
44-3				246-248
44-4				74-75
44-5				110-111
44-6				107-108
44-7				101-102
44-8				188-189
44-9				229-230
44-10				247-249
44-11				208-210
44-12				279-281
44-13				351-353
44-14				92-93

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

128

〔表33〕



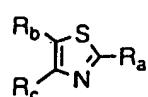
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / ℃
44-15	-C ₆ H ₄ -SMe	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₄ -	153-154
44-16	-C ₆ H ₄ -SOMe	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₄ -	172-173
44-17	-C ₆ H ₄ -SO ₂ Me	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₄ -	221-222
44-18	-NHCO-C ₆ H ₃ (OMe)-CO ₂ H	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	259-262
44-19	-NHMe	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	199-202
44-20	-NHCH ₂ Me	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	190-191
44-21	-NMeCOMe	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	169-170
44-22	-NMeCONH-C ₆ H ₅ -	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	190-191
44-23	-NMeCO-C ₆ H ₃ (Me)-CO ₂ Me	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	134-135
44-24	-CH ₂ Me	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	56-58
44-25	-C ₆ H ₄ -CO ₂ Me	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	152-153
44-26	-C ₆ H ₄ -SO ₂ Me	N ₂ C ₆ H ₄ -	Me-C ₆ H ₃ (Me)-	171-174
44-27	-NHCOMe	N ₂ C ₆ H ₃ (Cl)-	Cl-C ₆ H ₃ (Cl)-	307-308
44-28	-NH ₂	N ₂ C ₆ H ₃ (F)-	F-C ₆ H ₃ (F)-	263-264

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

129

〔表34〕



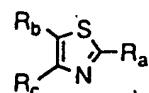
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-29	-NHCOMe			326-328
44-30	-NHCONH-			227-228
44-31	-SMe			117-119
44-32	-CO ₂ Me			144-145
44-33	-NH ₂			232-234
44-34	-SO ₂ Me			188-189
44-35	-CO ₂ H			316-318
44-36	-SOMe			165-166
44-37	-NHCOMe			304-306
44-38	-NHCONH-			210-213
44-39	-NHCONH-			223-224
44-40	-NHCONH-			206-207
44-41	-NHCONH--Cl			205-206
44-42	-NHCONH-			227-229

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

130

(表35)



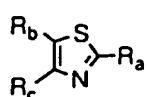
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-43	-NHCONH-			190-193
44-44	-NHCONH-			220-221
44-45	-NHCONH-			208-210
44-46				335-336
44-47				103-104
44-48				143-145
44-49				油状物
44-50				86-87
44-51				137-138
44-52	-NH ₂			332-333
44-53	-NHCONH-			193-194
44-54	-NHCONH-			164-166
44-55	-NHCONH-			197-199

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

131

[表3 6]



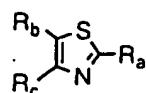
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-56	-NHCONH-C ₆ H ₄ -F	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₄	190-192
44-57	-NHCONH-C ₆ H ₄ -F	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₄	192-194
44-58	-C ₆ H ₁₁	N ₂ C ₄ H ₃	MeO-C ₆ H ₄	133-134
44-59	-C ₆ H ₁₁	N ₂ C ₄ H ₃	F-C ₆ H ₄	153-154
44-60	-NHCONH-C ₆ H ₄ -NO ₂	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₄	158-163
44-61	-NHCONH-C ₆ H ₄ -NMe ₂	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₄	168-170
44-62	-NHCONH-C ₆ H ₄ -CO ₂ Et	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₄	212-215
44-63	-NHCONH-C ₆ H ₄ -CO ₂ Et	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₄	203-205
44-64	-C ₆ H ₄ -Cl	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₃ (Me)	131-132
44-65	-C ₆ H ₄ -Cl	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₂ (Me) ₂	152-153
44-66	-C ₆ H ₄ -Cl	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₂ (Me) ₂	123-124
44-67	-C ₆ H ₄ -N	N ₂ C ₄ H ₃	Me-C ₆ H ₂ (Me) ₂	142-144

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

132

〔表37〕



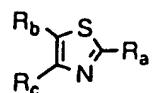
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-68				137-139
44-69				209-210
44-70				111-112
44-71				74-75
44-72				104-105
44-73				120-121
44-74				油状物
44-75				油状物
44-76				油状物
44-77				油状物

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

133

〔表38〕



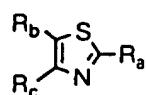
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / ℃
44-78				147-148
44-79				101-102
44-80				153-154
44-81				253-254
44-82				98-99
44-83				201-202
44-84				189-192
44-85				217-220
44-86				107-109
44-87				162-164
44-88				332-334
44-89				288-290

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

134

〔表39〕



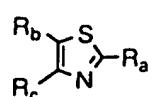
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-90	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>COc1ccccc1</chem>	130-131
44-91	<chem>CC(=O)O</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>COc1ccccc1</chem>	296-297
44-92	<chem>CC(=O)O</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	251-252
44-93	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>C(C)c1ccccc1</chem>	165-166
44-94	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>C(C)c1ccccc1</chem>	129-130
44-95	<chem>CC(=O)O</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>C(C)c1ccccc1</chem>	349-350
44-96	<chem>CC(=O)O</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>C(C)c1ccccc1</chem>	269-270
44-97	<chem>CC(=O)SMe</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	126-127
44-98	<chem>NC(=O)c1ccccc1CC(=O)c2ccccc2</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	290-291
44-99	<chem>NC(=O)c1ccccc1CC(=O)O</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	324-326
44-100	<chem>N</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	197-198
44-101	<chem>NC(=O)c1ccccc1CC#N</chem>	<chem>C1=CC=C1</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	269-270

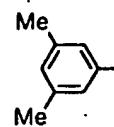
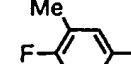
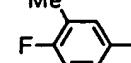
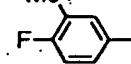
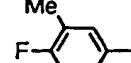
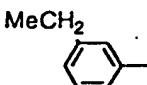
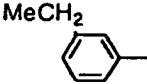
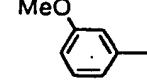
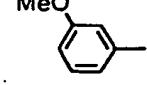
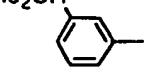
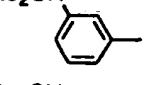
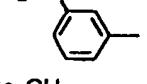
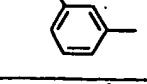
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

135

(表40)



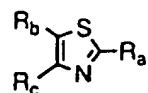
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
44-102	-NHCO-  -CN			315-316
44-103	 -CO ₂ Me			189-190
44-104	 -CO ₂ H			325-328
44-105	-NH ₂			249-251
44-106	-NHCONH- 			187-189
44-107	-NHCONH- 			169-171
44-108	 -CO ₂ Me			122-124
44-109	-NHCONH- 			250-252
44-110	 -CO ₂ H			295-296
44-111	 -CO ₂ Me			137-139
44-112	 -CO ₂ H			272-274
44-113	-NHCONH- 			170-173
44-114	-NHCO-  -CO ₂ Me			299-300

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

136

〔表41〕



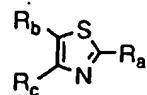
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-115	-NHCO--CO ₂ H			385-387
44-116	-NHCO--			281-285
44-117	-NHCO--			287-290
44-118	-NN-			120-121
44-119	-NN-			147-148
44-120	-CH ₂ Me			87-88
44-121	-CH ₂ Me			90-91
44-122	-CH ₂ Me			83-84
44-123				118-120
44-124	-CH ₂ -			油状物
44-125	-CONH ₂			266-267

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

137

〔表4 2〕



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
44-126				267-270
44-127				248-249
44-128				127-129
44-129				154-155

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

参考例4 4-1

4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール

2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.6 g

4.1 mmol)とチオベンズアミド(0.57 g, 4.2 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)

5 溶液を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物0.27 g(収率 19 %)を得た。

融点 135-137°C。

先に挙げた参考例4 4のプロトン核磁気共鳴スペクトルを以下の表4 3に示す。

10 [表4 3]

参考例化合物番号	プロトン核磁気共鳴スペクトル
4 4 - 4 9	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.34 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.14-7.38 (8H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (1H, ddd, J= 6.6, 1.8, 1.1 Hz), 8.56 (2H, d, J= 6.0 Hz).
4 4 - 7 4	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.04-2.26 (8H, m), 2.79 (2H, t, J= 7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J= 7.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.17-7.35 (7H, m), 8.50 (2H, dd, J= 4.6, 1.8 Hz).
4 4 - 7 5	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.27 (6H, s), 3.13-3.23 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.19 (2H, dd, J= 4.5, 1.7 Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 8.50 (2H, dd, J= 4.5, 1.7 Hz).
4 4 - 7 6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.98 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.43-1.55 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.26 (6H, m), 3.05 (2H, t, J= 7.7 Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.21 (2H, dd, J= 4.6, 1.8 Hz), 8.50 (2H, dd, J= 4.6, 1.8 Hz).
4 4 - 7 7	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.90-0.97 (3H, m), 1.38-1.49 (4H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.26 (6H, s), 3.04 (2H, t, J= 7.9 Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.21 (2H, dd, J= 4.5, 1.8 Hz), 8.50 (2H, dd, J= 4.5, 1.8 Hz).
4 4 - 1 2 4	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.27 (6H, s), 4.38 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (2H, s), 7.16 (2H, dd, J= 4.9, 1.6 Hz), 7.34-7.41 (5H, m), 8.47 (2H, dd, J= 4.9, 1.6 Hz).

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

139

参考例4 5

参考例2 1に準じ、4-メチルチオベンゾニトリルの代わりに、ピバロニトリルを用いて、下記の参考例化合物4 5を合成した。

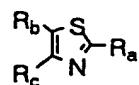
参考例化合物4 5：チオピバロアミド

5 融点 117-119°C。

参考例4 6

以下の表4 4に記載の参考例化合物4 6-1~4 6-5を、参考例8~12、参考例4 4-1、特開昭61-10580号公報及びU S P 4, 612, 321に記載の方法に準じて合成した。

10 [表4 4]



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
46-1	-CH ₂ Me			100-101
46-2	-CMe ₃			140-142
46-3				196-197
46-4	-NHCONHOMe			235-236
46-5	-NHCONHO-			168-169
46-6	-NH ₂			380-381
46-7	-NHCO-			220-222

実施例 1

(1)参考例化合物 23-313	10.0 mg
(2)乳糖	60.0 mg
(3)コーンスターチ	35.0 mg
5 (4)ゼラチン	3.0 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

参考例化合物 23-313 10.0 mg と 乳糖 60.0 mg 及び コーンスターチ 35.0 mg の 混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を 用い、 1 mm メッシュの 篩を 通して 顆粒化 した 後、 40°C で 乾燥し 再び 篩過 する。 かくして 得られる 顆粒を ステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と 混合し、 圧縮 する。 得られる 中心錠を、 蔗糖、 二酸化チタン、 タルク 及び アラビアゴム の 水懸液による 糖衣 で コーティング する。 コーティングが 施された 錠剤を ミツロウ で 鮄出して コート錠 を 得る。

実施例 2

15 (1)参考例化合物 23-313	10.0 mg
(2)乳糖	70.0 mg
(3)コーンスターチ	50.0 mg
(4)可溶性デンプン	7.0 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

参考例化合物 23-313 10.0 mg と ステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を 可溶性デンプン の 水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で 顆粒化 した 後、 乾燥し、 乳糖 70.0 mg 及び コーンスターチ 50.0 mg と 混合 する。 混合物を 圧縮して 錠剤を得る。

実施例 3

25 (1)参考例化合物 23-313	5.0 mg
(2)食塩	20.0 mg
(3)蒸留水	全量 2 ml とする

参考例化合物 23-313 5.0 mg 及び 食塩 20.0 mg を 蒸留水 に 溶解させ、 水を 加えて 全量 2.0 ml とする。 溶液をろ過し、 無菌条件下に 2 ml の アンプル に 充填す

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

141

る。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

実施例 4

(1)参考例化合物 23-331	10.0 mg
(2)乳糖	60.0 mg
5 (3)コーンスターチ	35.0 mg
(4)ゼラチン	3.0 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

参考例化合物 23-331 10.0 mg と乳糖 60.0 mg 及びコーンスターチ 35.0 mg の混合物を 10 % ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40 °C で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

15 実施例 5

(1)参考例化合物 23-331	10.0 mg
(2)乳糖	70.0 mg
(3)コーンスターチ	50.0 mg
(4)可溶性デンプン	7.0 mg
20 (5)ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

参考例化合物 23-331 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg 及びコーンスターチ 50.0 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

25 実施例 6

(1)参考例化合物 23-331	5.0 mg
(2)食塩	20.0 mg
(3)蒸留水	全量 2 ml とする

参考例化合物 23-331 5.0 mg 及び食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解させ、水

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

142

を加えて全量2.0mlとする。溶液をろ過し、無菌条件下に2mlのアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

実験例1

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatisら、モレキュラー・クローニング、5 ColdSpring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

(1) ヒトp38MAPキナーゼ遺伝子のクローニングと組換えパキュロウイルスの調製

ヒトp38MAPキナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA(東洋紡10, QUICK-Clone cDNA)を鋳型とし、Hanらの報告 (Science 265 (5173), 808-811 (1994)) のp38MAPキナーゼ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット P3 8-U : 5'-ACCACTCGAGATGGACTACAAGGACGACGATG ACAAGTCTCAGGAGAGGCCACGTTCTACC-3' [配列番号1] 及びPAG-L : 5'-ACCCGGTACCAACCAGGTGCTCAGGACT 15 CCATCTCT-3' [配列番号2] を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmp1 iWax PCR Gem 100(宝酒造)を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2μL、2.5mM dNTP溶液3μL、12.5μMプライマー溶液各2.5μL、滅菌蒸留水10μLを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓cDNA(1 20 ng/mL)を1μL、10xLA PCR Buffer 3μL、2.5mM dNTP溶液1μL、TaKaRa LA Taq DNA polymerase(宝酒造) 0.5μL、滅菌蒸留水24.5μLを混合した。調製した下層混液にAmp1 iWax PCR Gem 100(宝酒造)を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加え PCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)にセットした後、95℃で2分間処理した。更に、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを 35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、p38MAPキナーゼ遺伝子を含む1.1kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector(宝酒造)に挿入することによりプラスミ

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

143

ドpHP 38を作製した。

プラスミドpFASTBAC1 (C I B COBRL) の4. 8 kb Xho I - Kpn I 断片と上記プラスミドpHP 38の1. 1 kb Xho I - Kpn I 断片とを連結し、プラスミドpFBHP 38を作製した。

5 プラスミドpFBHP 38及びBAC-TO-BAC *Baculovirus Expression System* (G I B COBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP 38を調製した。

(2) ヒトMKK 3遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK 3遺伝子のクローニングは、腎臓c DNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B. らの報告 (Science 267 (5198), 682-685 (1995)) のMKK 3遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK-U: 5'-ACAA GAATTCTATAACATATGGCTCATCATCATCATCATT CCAAGCCACCCGCACCCAA-3' [配列番号3] 及び MKK-L: 5'-TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGGAT-3' [配列番号4] を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmp 1 iWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10 x LA PCR Buffer 2 μ L、2. 5 mM dNTP溶液3 μ L、12. 5 μ Mプライマー溶液各2. 5 μ L、滅菌蒸留水10 μ Lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓c DNA (1 ng/mL) を1 μ L、10 x LA PCR Buffer 3 μ L、2. 5 mM dNTP溶液1 μ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0. 5 μ L、滅菌蒸留水24. 5 μ Lを混合した。調製した下層混液にAmp 1 iWax PCR Gem 100 (宝酒造) を1個添加し、70°Cで5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95°Cで2分間処理した。更に、95°Cで15秒間、68°Cで2分間のサイクルを35回繰り返した後、72°Cで8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、MKK 3遺伝子を含む1. 0 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7B1u e-T vector (宝酒造) に挿入し、プラスミドpHMKK 3を得た。

MKK3を構成的活性型（189番目のSerをGlu、193番目のThrをGlu）に変異させるためにプライマーセット SER-U: 5'-GGCTACTTGG TGGACGAGGTGGCCAAGGAGATGGATGCCGGCTGC-3' [配列番号5] 及び SER-L: 5'-GCAGCCGGCATCCATCTCCTT 5 GGCCACCTCGTCCACCAAGTAGCC-3' [配列番号6] を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) により変異を導入し、pcaMKK3を得た。

プラスミドpFASTBAC1 (CIBCOBRL) の4.8kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミドpcaMKK3の1.0kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK3を作製した。

プラスミドpFBcaMKK3とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (CIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-c aMKK3を調製した。

(3) 活性型p38MAPキナーゼの調製

15 Sf-21細胞を 1×10^6 cells/mLとなるように100mL Sf-900II SFM培地 (CIBCOBRL) に播種した後、27°Cで24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38とBAC-c aMKK3をそれぞれ0.2mL添加した後、更に48時間培養した。培養液から遠心分離 (3000 rpm、10min) により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer (25mM HEPES (pH 7.5), 1% TritonX, 130mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM DTT, 25mM β -glycerophosphate, 20mM leupeptin, 1mM APMSF, 1mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTRON) で20000 rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離 (40000 rpm、45分間) して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel (イーストマン・ケミカル社) を用いて、活性型p38MAPキナーゼを精製した。

(4) 酵素阻害活性の測定

260ngの活性型p38MAPキナーゼ及び1 μ gのMyelin Basic

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

145

Proteinを含む37.5 μ L反応溶液(25mM HEPES(pH7.5), 10mM Magnesium Acetate)にDMSOに溶解した供試化合物を2.5 μ L添加した後、30°Cで5分間保温した。ATP溶液(2.5 μ M ATP, 0.1 μ Ci [g- 32 P] ATP)を10 μ L添加することにより反応を開始した。30°Cで60分間反応させた後、20%TCA溶液を50 μ L添加することで反応を停止した。反応溶液を0°C、20分間放置した後、セルハーベスター(パッカードジャパン)を用いて、GF/C filter(パッカードジャパン)に酸不溶画分をトランスファーし、250mM H₃PO₄で洗浄した。45°Cで60分間乾燥させた後、Microscint 0(パッカードジャパン)を40 μ L添加し、トップカウント(パッカードジャパン)で放射活性を測定した。 32 Pの酸不溶画分への取り込みを50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度(IC₅₀値)をPRISM2.01(グラフパッドソフトウェア社)にて算出した。結果を表45に示す。

〔表45〕

参考例化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
13-14	0.086
13-15	0.081
13-16	0.060
13-70	0.026
13-74	0.63

実験例2

15 TNF α 産生阻害活性の測定

1%非働化ウシ胎児血清(ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、国名:アメリカ)及び10mM HEPES(pH7.5)を含むPRM11640培地(ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製)で培養したTHP-1細胞を96ウェルプレートへ1 \times 10⁵ cells/weilとなるように播種した後、DMSOに溶解した供試化合物を1 μ L添加した。37°Cで1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS(和光純薬)を最終濃度5 μ g/mLとなるように添加した。37°Cで4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中のTNF- α

濃度をELISA (R&D Systems社、Quantikine Kit) により測定した。TNF- α 産生を50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC₅₀値) をPRISM 2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。結果を表46に示す。

5 [表46]

参考例化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
13-16	0.14
13-70	0.18
23-60	0.046

以上の結果より、化合物 (I) は優れたp38MAPキナーゼ阻害作用及びTNF- α 産生阻害作用を有することがわかる。

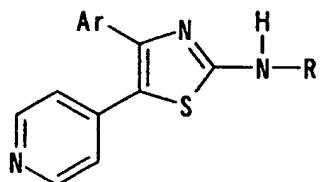
産業上の利用可能性

10 化合物 (I) は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- α 阻害作用を有し、p38MAPキナーゼ関連疾患、TNF- α 関連疾患等のサイトカイン媒介疾患の予防・治療剤として用いることができる。

請求の範囲

1. 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩そのプロドラッグを含有することを特徴とするp 38 MAPキナーゼ阻害剤。

2. 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩 (ただし、式

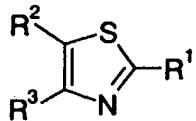


(式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。)で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラッグを含有することを特徴とするTNF- α 産生阻害剤。

3. 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよい芳香族基で4位が置換された1, 3-チアゾール化合物である請求項1又は2記載の剤。

4. 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアミノ基で2位が置換された1, 3-チアゾール化合物である請求項1又は2記載の剤。

5. 1, 3-チアゾール化合物が、式



(式中、R1は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、R2は置換基を有していてもよいピリジル基、及びR3は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。)で表される化合物又はその塩である請求項1又は2記載の剤。

6. サイトカイン媒介疾患予防治療剤である請求項1又は2記載の剤。

7. R' は (i) 水素原子、
 (ii) C_{1-10} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基又は C_{7-16} アラルキル基
 [これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ
 5 、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、メルカプト、
 10 ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{7-16} アラルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、
 ジー- C_{1-6} アルキルアミノ、ジー- C_{6-14} アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{6-14} ア
 15 リールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、5又は6員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジー- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-14} アリールカルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6}
 20 アルキルカルボニルアミノ、 C_{6-14} アリールカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ
 25 、ジー- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素

原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル及びスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を有していてもよい]、

5 (iii) 上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の複素環基、

(iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

10 (式中、 R^5 は①水素原子、②上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は③上記(iii)に示した複素環基を、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を、 R^7 は①上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は②上記(iii)に示した複素環基を示す)で表されるアシル基、

15 (v) アミノ基（このアミノ基は、①上記(ii)に示した C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基、②上記(iii)に示した複素環基、③上記(iv)に示したアシル基及び④上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、又は

20 (vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基（この環状アミノ基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）を；

R^7 は上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基を；

R^3 は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 单環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原

子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の芳香族複素環基を示す請求項5記載の化合物。

8. R^1 が①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルー C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジー C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル、モノー又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル、 C_{6-14} アリールーカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及びニトロから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基、
 ②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルー C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジー C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル、モノー又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル及び C_{6-14} アリールーカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-8} アルキル基、
 ③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルー C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジー C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル、モノー又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル及び C_{6-14} アリールーカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
 ④ C_{7-16} アラルキル基、
 ⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基、
 ⑥ C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキルーカルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基、
 ⑦次の(1)～(7)から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいア

ミノ基〔(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4) 炭素原子以外窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基、(5) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{7-16} アラルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニル基、(6) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、モノ-若しくはジ- C_{1-6} アルキルアミノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル基、(7) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキリデン〕、又は
⑧カルボキシ基を示す請求項5記載の剤。

9. R^1 が C_{1-6} アルキルスルホニルを有していてもよい C_{6-14} アリール基である請求項5記載の剤。

10. R^2 が置換基を有していてもよい4-ピリジル基である請求項5記載の剤。

11. R^3 が置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基である請求項5記載の剤。

12. R^3 が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項5記載の剤。

13. R^3 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、カルボキシ C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ及び C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である請求項5記載の剤。

14. R^3 がハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である請求項5記載の剤。

15. R^1 が①式: $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基、② C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル及びカル

ボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基又は③ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を、

R²がピリジル基を、

R³がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す請求項5記載の剤。

16. R¹が (i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル及びC₆₋₁₄アリールカルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル又はC₆₋₁₄アリール、

(ii) 5員複素環基、

15 (iii) (1) C₁₋₆アルキル、(2) C₆₋₁₄アリール、(3) C₇₋₁₆アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ及びC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキリデンを有していてもよいアミノ基、

(iv) C₁₋₆アルキルカルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は

25 (v) カルボキシ基を、

R²がピリジル基を、

R³がハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ及びC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）を示す請求項5記載の剤。

17. R¹がC₁₋₆アルキルスルホニルを有していてもよいC₆₋₁₄アリール基を、R²がピリジル基を、R³がハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す請求項5記載の剤。

18. 喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うつ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である請求項1又は2記載の剤。

19. 慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防・治療剤である請求項1又は2記載の剤。

20. N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、
21. N-プロピル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、
N-ブチル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、
N-ベンジル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、
25. N-ペンタノイル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、
N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、
N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、

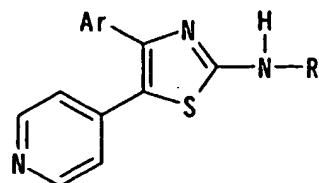
WO 01/10865

PCT/JP00/05198

154

N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N'-フェニルウレア、
4-[[[4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸、
5 メチル4-[2-[4- (メチルチオ) フェニル]-5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル、
4-[4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド、
4-[4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
10 4-[4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
4-[4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
4-[4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
15 4-[4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
4-[4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド、
4-[4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド、
20 4-[4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
4-[4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
4-[4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
25 4-[4- (4-フルオロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
4-[4- (4-クロロフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン、
N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾ

ール-2-イル] -N'-フェニルウレア、
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
 3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド、
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾー
 5 ル-2-イル]フェニルメチルスルフィド、
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾー
 ル-2-イル]フェニルメチルスルホキシド、
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾー
 ル-2-イル]フェニルメチルスルホン、
 10 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
 3-チアゾール-2-イル]アセトアミド、
 4-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾー
 ル-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸、
 3-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾー
 15 ル-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸、
 4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ
 アゾール、
 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾー
 ル-2-イル]フェニルスルフィド、
 20 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾー
 ル-2-イル]フェニルスルホキシド、
 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾー
 ル-2-イル]フェニルスルホン、又はその塩。
 21. 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された
 25 1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを有効量投与することを特徴とするp38MAPキナーゼ阻害方法。
 22. 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された
 1, 3-チアゾール化合物又はその塩（ただし、式



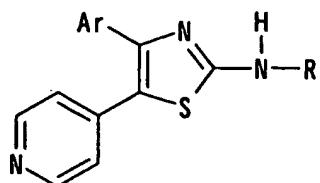
〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラングを有効量投与することを特徴とするTNF- α 産生阻害方法。

23. 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラングを有効量投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うつ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療方法。

24. 哺乳動物に対して、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラングを有効量投与することを特徴とする慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療方法。

25. p38 MAPキナーゼ阻害剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラングの使用。

26. TNF- α 産生阻害剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩(ただし、式



〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く)あるいはそのプロドラッグの使用。

27. 喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植、透析低血圧又は汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

28. 慢性関節リウマチ又は変形性関節症の予防・治療剤を製造するための5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

1/2

SEQUENCE LISTING

<110>Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120>p38 MAP Kinase Inhibitors

<130>2627WOOP

<150>JP11-224651

<151>1999-08-06

<160>6

<210>1

<211>62

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>1

ACCACTCGAG ATGGACTACA AGGACGACGA TGACAAGTCT CAGGAGAGGC CCACGTTCTA 60

CC 62

<210>2

<211>35

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>2

ACCCCGTACC ACCAGGTGCT CAGGACTCCA TCTCT 35

<210>3

<211>61

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>3

ACAAGAATTCAATAACATATG GCTCATCATC ATCATCATCA TTCCAAGCCA CCCCCACCCA 60

A 61

WO 01/10865

PCT/JP00/05198

2/2

<210>4

<211>32

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>4

TCCCGTCTAG ACTATGAGTC TTCTCCCAGG AT 32

<210>5

<211>45

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>5

GGCTACTTGG TGGACCGAGGT GGCCAAGGAG ATGGATGCCG GCTGC 45

<210>6

<211>45

<212>DNA

<213>Artificial Sequence

<400>6

GCAGCCGGCA TCCATCTCCT TGGCCACCTC GTCCACCAAG TAGCC 45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05198

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 31/5377, A61P43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, A61P21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 31/5377, A61P43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, A61P21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 61425, A2 (CIBA-GEIGY A.-G.), 29 September, 1982 (29.09.82), & US, 4451471, A&FI, 8200877, A& DK, 8201184, A&NO, 8200881, A& GB, 2098203, A&ZA, 8201790, A& ES, 510504, A&AU, 8281667, A& JP, 57-183767, A&IL, 65285, A& DD, 202705, A&ES, 522868, A& ES, 522869, A&ES, 522867, A& ES, 537278, A&ES, 537277, A& ES, 537343, A&ES, 537342, A	1, 3, 6, 18, 19, 25-28
X	EP, 149884, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 31 July, 1985 (31.07.85), & JP, 60-58981, A&JP, 61-10580, A&	1-19, 25-28
A		20
X	WO, 99/21555, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 21 July, 1999 (21.07.99), & AU, 9896480, A&JP, 11-193281, A&	1-19, 25-28

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 16 November, 2000 (16.11.00)	Date of mailing of the international search report 24 October, 2000 (24.10.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05198

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	EP, 1027050, A2	
X	JP, 11-49762, A (JAPAN TOBACCO, INC.), 23 February, 1999 (23.02.99) (Family: none)	1, 4, 6, 18, 19, 25-28
EX	WO, 00/49015, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 24 August, 2000 (24.08.00) (Family: none)	1, 4, 6, 18, 19, 25-28
PX	WO, 99/64418, A1 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VER- WALTUNGSGESELLSCHAFT MBH), 16 December, 1999 (16.12.99) & AU, 9945063, A	1-6, 8-16, 18, 19 , 25-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05198

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 21-24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 21 to 24 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 00/05198

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl' C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 31/5377, A61P43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, A61P21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl' C07D417/04, 417/14, A61K31/4439, 31/5377, A61P43/00, 11/06, 11/00, 37/08, 29/00, 7/06, 9/10, 25/28, 25/16, A61P21/00, 3/10, 19/02, 19/10, 39/02, 1/04, 31/06, 7/08, 9/10, 31/12, 17/04, 9/04, 1/16, 13/12, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	E P, 6 1 4 2 5, A 2 (CIBA-GEIGY A.-G.), 2 9. 9 月. 1 9 8 2 (2 9. 0 9. 8 2) & U S, 4 4 5 1 4 7 1, A & F I, 8 2 0 0 8 7 7, A & D K, 8 2 0 1 1 8 4, A & N O, 8 2 0 0 8 8 1, A & G B, 2 0 9 8 2 0 3, A & Z A, 8 2 0 1 7 9 0, A & E S, 5 1 0 5 0 4, A & A U, 8 2 8 1 6 6 7, A & J P, 5 7-1 8 3 7 6 7, A & I L, 6 5 2 8 5, A & D D, 2 0 2 7 0 5, A & E S, 5 2 2 8 6 8, A & E S, 5 2 2 8 6 9, A & E S, 5 2 2 8 6 7, A & E S, 5 3 7 2 7 8, A & E S, 5 3 7 2 7 7, A &	1, 3, 6, 1 8, 1 9, 2 5-2 8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 11. 00

国際調査報告の発送日

24.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

宮永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP00/05198
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	ES, 537343, A&ES, 537342, A	
X	EP, 149884, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 31. 7月. 1985 (31. 07. 85) &	1-19, 25-28
A	JP, 60-58981, A&JP, 61-10580, A&	20
X	WO, 99/21555, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 21. 7月. 1999 (21. 07. 99) & AU, 9896480, A&JP, 11-193281, A& EP, 1027050, A2	1-19, 25-28
X	JP, 11-49762, A (JAPAN TOBACCO, INC.), 23. 2 月. 1999 (23. 02. 99) (ファミリーなし)	1, 4, 6, 18, 19, 25-28
EX	WO, 00/49015, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 24. 8月. 2000 (24. 08. 00) (ファミリー なし)	1, 4, 6, 18, 19, 25-28
PX	WO, 99/64418, A1 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VER- WALTUNGSGESELLSCHAFT MBH), 16. 12. 1999 (16. 1 2. 99) &AU, 9945063, A	1-6, 8- 16, 18, 19, 25- 28

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/05198

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 21-24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

つまり、

請求の範囲 21-24 に係る発明は人体の治療による処置方法に該当する。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.